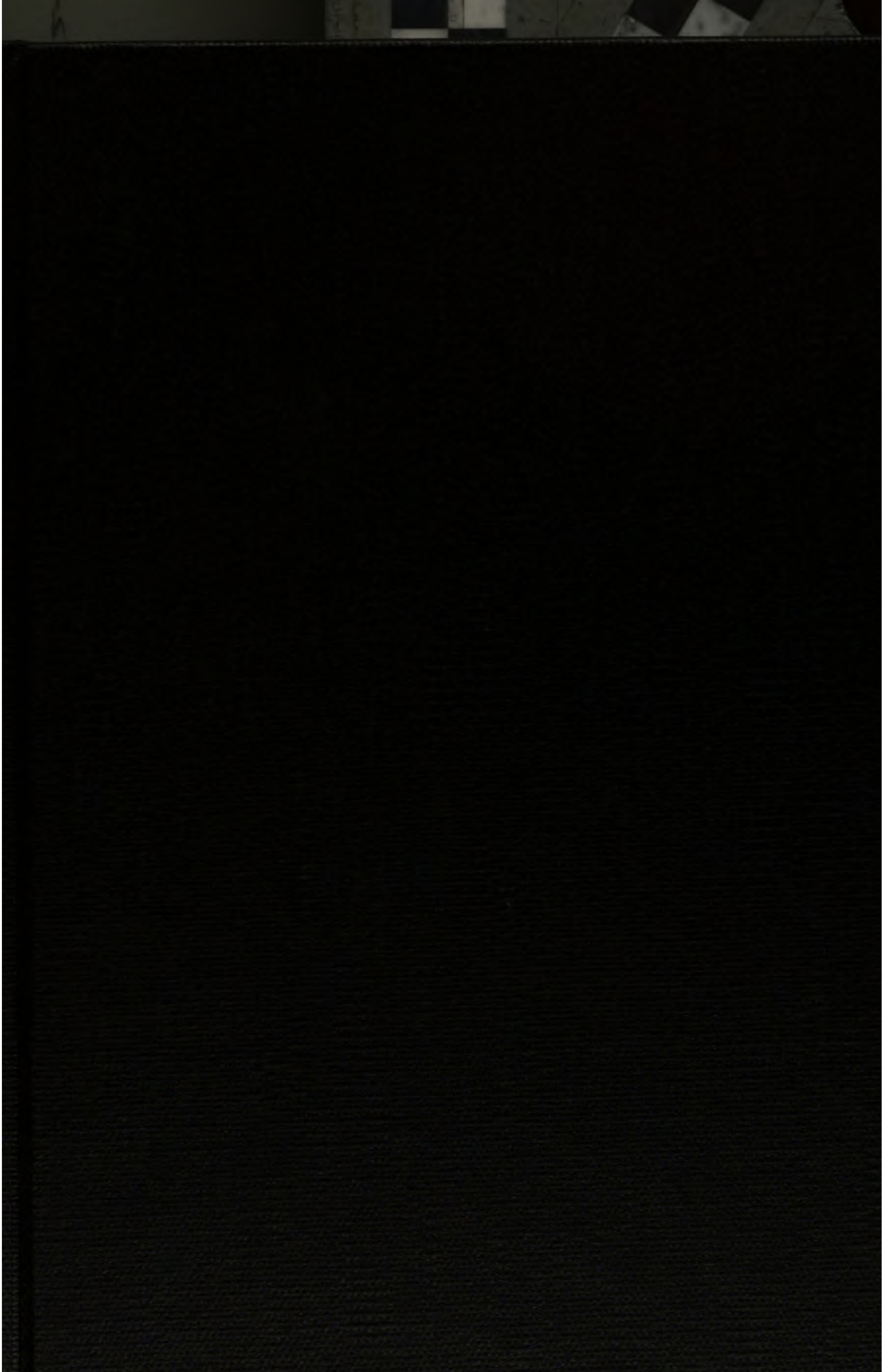




ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **E. Behring**, Marbourg; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris; **L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **Paul Courmont**, Lyon; **A. R. Cushny**, Londres; **J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Charlottenburg; **Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin; **E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liége; **J. F. Heymans**, Gand; **H. Kionka**, Iéna; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres; **R. Lépine**, Lyon; **R. Magnus**, Utrecht; **K. Morishima**, Kyoto; **R. Paltauf**, Vienne; **J. Pohl**, Breslau; **G. Pouchet**, Paris; **E. Roux**, Paris; **H. v. Tappeiner**, Munich.

VOLUME XXIV, FASCICULE I-II.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
58, RUE COUDENBERG

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR
8, PLACE DE L'ODÉON

1914.

Table des matières des volumes antérieurs.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **A. de Bókay,** Budapesth; **Ch. Bouchard,** Paris; **V. Cervello,** Palerme; **Paul Courmont,** Lyon; **A. R. Cushny,** Londres; **J. Denys,** Louvain; **W. Filehne,** Charlottenbourg; **Th. R. Fraser,** Edimbourg; **J. Geppert,** Giessen; **P. Giacosa,** Turin; **E. Gley,** Paris; **F. Henrijean,** Liége; **J. F. Heymans,** Gand; **H. Kionka,** Iéna; **R. Kobert,** Rostock; **T. Lauder Brunton,** Londres; **R. Lépine,** Lyon; **R. Magnus,** Utrecht; **K. Morishima,** Kyoto; **R. Paltauf,** Vienne; **J. Pohl,** Breslau; **G. Pouchet,** Paris; **E. Roux,** Paris; **H. v. Tappeiner,** Munich.

VOLUME XXIV

avec 85 fig. et 9 photogr.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
58, RUE COUDENBERG

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR
8, PLACE DE L'ODÉON

1914-1918

MAISON I. VANDERPOORTEN, RUE DE LA CUILLER, 18, GAND.

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XXIV.

Laboratoire de Pharmacodynamie de l'Université de Gand.
Directeur : Prof. J. F. Heymans.

Recherches sur l'intoxication par le nitrile malonique et sa désintoxication par l'hyposulfite de sodium (*).

PAR

EUGÈNE DE SOMER

Docteur en médecine.

Introduction — Historique — Plan.

Si on entend par désintoxication le phénomène, par lequel un composé déterminé, administré curativement, fait disparaître les symptômes d'empoisonnement, provoqués par un toxique déterminé, il faut avouer que dans l'espèce — pour autant qu'on envisage les corps chimiquement définis — nous n'en connaissons qu'un seul exemple bien net, c'est celui de l'antidotisme de l'$Na_2S_2O_3$, vis-à-vis des composés cyanogénés en général et plus spécialement vis-à-vis du CN-CH_2-CN, et cela chez l'animal à sang chaud.

Le principe de ce pouvoir antitoxique repose en majeure partie sur le phénomène de double décomposition, que subit le poison sous l'influence de l'antidote; ces deux composés donnent, in vivo, naissance à un sulfocyanure (X-CNS) non toxique, d'après la formule : $X-CN + NaO - SO_2 - NaS = X - CNS + Na_2SO_3$.

Cette propriété de l'hyposulfite, après avoir été mise en lumière par Lang (1), a fait l'objet de plusieurs travaux, qui ont étendu la question dans divers sens. Signalons parmi les principaux, ceux de Heymans et Masoin (2), Verbrugge (3), Meurice (4, 5).

(*) Mémoire classé 1r au concours des Bourses de Voyage de l'année 1909.

(1) S. Lang. Studien über Entgiftungsthérapie, I. — Ueber Entgiftung der Blausaüre. *Arch. fur Exp. Path. und Pharm.* 1895. Bd. XXXVI, S. 77.

(2) Heymans et Masoin. Etudes philosophiques sur les dinitriles normaux. *Arch. intern. de Pharm.* III, 1897.

(3) Verbrugge. Toxicité des mononitriles gras et aromatiques et action antitoxique de l'hyposulfite de sodium vis-à-vis de ces mononitriles. Id. V, 1899.

(4) Meurice. Intoxication et désintoxication de différents nitriles par l'hyposulfite de sodium et les sels métalliques des métaux lourds. Id. VII, 1901.

(5) Meurice. Recherches expérimentales sur le pouvoir antitoxique du sélénosulfate de sodium vis-à-vis des poisons cyanogénés. Id. XVI, 1906.

Analysons à présent brièvement les notions les plus importantes qui se dégagent de ceux-ci.

HEYMANS et MASOIN après avoir étudié et comparé chez le lapin, la toxicité des dinitriles normaux (oxalique, malonique, succinique et pyrotartrique), trouvent que : « Quelque que soit la dose de nitrile malonique administrée, pourvu quelle ne dépasse pas neuf fois la dose mortelle, quelque soit le mode d'administration, par voie stomacale, hypodermique ou intraveineuse, quelles que soient la durée et la profondeur de l'intoxication, pourvu que la respiration persiste encore quelques minutes après l'administration de l'hyposulfite de sodium, on peut, à l'aide d'une dose adéquate d'hyposulfite, sauver la vie de l'animal, faire disparaître comme par enchantement, dans l'intervalle de 5 à 10 minutes, les symptômes respiratoires, circulatoires et nerveux de l'intoxication. » Chez la grenouille les dinitriles ne sont pas désintoxiqués par l'hyposulfite.

Continuant ces recherches, chez la grenouille et le lapin, VERBRUGGE examine surtout l'action des mononitriles et le pouvoir désintoxiquant de l'hyposulfite; il trouve que chez la grenouille, la désintoxication est nulle tandis que chez le lapin elle est manifeste.

Pour expliquer cette profonde différence, l'auteur se basant sur le mécanisme supposé de l'action désintoxicante de l'hyposulfite chez les animaux à sang chaud, cherche chez la grenouille la toxicité du SCNK, et trouve que 0,24 mgr. par gr. d'animal constitue une dose sûrement mortelle, d'où la conclusion : l'hyposulfite agît chez les animaux à sang froid comme chez ceux à sang chaud. Seulement le produit de la réaction, le SCNNa, peu toxique chez les derniers, se trouve au contraire pour la grenouille, être au moins aussi toxique que le poison cyanogéné, de sorte que l'animal n'échappe au nitrile que pour succomber à l'intoxication du SCNNa, secondairement formé.

Telles sont donc les données rigoureusement établies par les travaux précités; seulement un fait surtout nous a frappé et semblé étrange. Pourquoi le sulfocyanure qui se forme chez le grenouille nitrilée, puis hyposulfitée, est-il aussi toxique que le poison cyanogéné lui-même (le travail de VERBRUGGE est silencieux à ce sujet) ? En d'autres mots pourquoi est-ce la mort chez la grenouille et la survie chez les animaux à sang chaud, au cours de l'action réciproque du nitrile et de leur antidote ?

Le but de ce présent mémoire est donc de *rechercher et d'établir par les expériences, la raison de ce phénomène intéressant*. Pour ce, nous nous sommes demandé, si par exemple chez la grenouille le cœur, le système nerveux, le rein, le foie, etc. pris isolément se comporteraient comme la grenouille in toto; si aucun de ces organes ne

serait encore passible de désintoxication par l'hyposulfite; en d'autre termes, nous avons intoxiqué le cœur isolé, le système nerveux, par le nitrile malonique, et avons étudié l'action ultérieure préventive et simultanée de l'hyposulfite sur ce cœur, sur ce système nerveux.

Dans ce but, nous nous sommes adressé au cœur en premier lieu comme étant un des principaux organes de l'économie, comme étant le viscère qui se prête le mieux à l'étude expérimentale à l'état isolé. D'autre part parmi les nombreux poisons nitrilés ayant fait l'objet d'expériences, il était rationnel de choisir le plus connu, le plus étudié, le plus désintoxiquable; c'est-à-dire le nitrile malonique; comme également l'hyposulfite de soude se trouvait le plus indiqué des composés sulfurés jouant le rôle d'antidote.

PREMIÈRE PARTIE.

Action désintoxicante de l'hyposulfite de sodium sur le cœur isolé de la grenouille.

CHAPITRE PREMIER.

I. — Méthodes.

Pour réaliser ce genre de recherches, nous avons eu recours à la méthode la plus physiologique de circulation artificielle du cœur isolé, c'est-à-dire celle de JACOBI (1).

Après qu'on a isolé le cœur on fixe les deux canules. On relie : 1° la canule veineuse avec un tube où arrivent les solutions de trois réservoirs : l'une est la solution que nous appellerons normale A; les deux autres la même solution additionnée de nitrile malonique pour l'une et d'hyposulfite de sodium pour l'autre. La solution normale est le même liquide de RINGER (2) additionné de 2 % de gomme arabique; addition que les expériences d'ALBANESE (3) ont démontré des plus favorables au point de vue du fonctionnement cardiaque; nous

---

(1) JACOBI. Zur Physiologie des Herzens unter Berücksichtigung der Digitaliswirkung. *Arch. für experim. Patholog u. Pharmakolog.* Tome XLIV, p. 368.

(2) RINGER. *Journal of Physiologie*, 1878.

(3) ALBANESE MANFREDI. Uber den Einfluss der Zusammensitzung der Ernährungsflüssigkeiten auf die Tätigkeit der Froschherzens. *Arch. f. Exp. Path. und Pharm.* XXXV, p. 279.

y ajoutons en outre 1/10 de sang artériel, cela pour fournir au muscle l'O nécessaire à son fonctionnement. Lorsqu'on irrigue le cœur par cette solution, le sinus, puis l'oreillette se remplissent de sang; par leur contraction, ils lancent le contenu dans le ventricule, qui lui-même l'envoie dans la canule aortique. On règle la pression du liquide nutritif de façon à ce que les oreillettes se remplissent comme sur le vivant et que la diastole du ventricule corresponde à la normale.

2° la canule aortique avec un tube en T qui communique d'un côté avec un mamomètre Hg, muni à son ouverture libre d'un tube cylindrique vertical : « Steigrohr ». De l'autre côté, on adapte un tube en verre dans lequel glisse une baguette. Celle-ci est assez grosse pour ne laisser qu'une fente capillaire entre elle et le tube. Elle se trouve à la hauteur du cœur et correspond au O du mamomètre. Le liquide fourni par la canule aortique s'écoule à son extrémité, et est repris par une mêche d'ouate qui le conduit dans un entonnoir compte-goutte; les gouttes tombent sur un tambour MAREY qui communique avec un second tambour inscrivant à côté du manomètre le nombre de gouttes qui s'écoulent du cœur.

Si la résistance à la sortie du fluide augmente (ce que l'on effectue en enfonçant la baguette de verre) la solution s'écoule en moindre quantité. La partie que le muscle cardiaque fournit en plus s'échappe vers le manomètre et remplit le cylindre vertical. La pression exercée sur le cœur monte de la sorte et lui imposé un travail plus grand. Cette pression est enregistrée par le manomètre sur un kymographe de LUDWIG. Une abcisse correspondant à o est écrite par la pointe écrivant les gouttes. A la base du tube vertical où monte le liquide, se trouve un robinet. Une fois que la pression a atteint une hauteur constante et réglée, — comme on le verra plus loin — on ferme le robinet; alors le manomètre inscrit la fréquence et l'amplitude de la systole cardiaque. A ce moment règne un équilibre entre le travail du cœur d'une part et la résistance d'autre part : tout le liquide passe par le fente capillaire. Pour exprimer d'une façon globale, les modifications survenant dans le fonctionnement de cet organe, nous nous en sommes rapporté au travail du muscle cardiaque lui-même, qui selon nous, fournit le mieux son état physiologique. Voici comment nous exprimons ce travail cardiaque : — connaissant la quantité de liquide, lancée par le muscle, et la pression qu'il a vaincue, il est facile de calculer le travail effectué par contraction et par minute. Cette évaluation n'est évidemment qu'approximative : car la traduction mathématique et rigoureuse du T cardiaque est des plus difficiles; par ce procédé nous n'obtenons donc

évidemment que le travail du ventricule; mais pour plus de facilité, dans toute la suite de ce mémoire, nous nous servons du terme « travail du cœur » qui cependant doit être rapporté à celui du ventricule. Pour comparer plus aisément les résultats, exprimons par le nombre de 100 le travail que le cœur faisait normalement. Chaque expérience en effet, ne commençait, que lorsque le muscle irrigué par la solution normale était soumis à une pression correspondante à ce que les allemands appellent : « Optimum der Belastung » (1), c'est-à-dire, lorsqu'il était dans les circonstances voulues pour produire de façon continue le maximum de travail; — ce qui s'obtenait, comme il a été dit plus haut en variant la résistance à l'écoulement.

Nous avons donc institué plusieurs séries de recherches :

1° Tout d'abord dans une première série nous avons déterminé le plus exactement possible, la toxicité de NM, pour le cœur isolé, de même que pour le système nerveux.

2° Dans une seconde série, nous avons recherché l'action de l'hyposulfite de sodium sur le cœur et le système nerveux.

3° Dans une troisième série, nous avons eu pour but de rechercher le pouvoir antitoxique, — sur le cœur isolé et le système nerveux — de l'hyposulfite de sodium vis-à-vis de NM tant préventivement que curativement et qu'en mélange.

4° Enfin nous avons étudié expérimentalement l'action du NaCNS sur les organes précités.

II. — Recherches.

A. — Pour évaluer le degré de toxicité du NM pour le cœur isolé nous avons étudié les battements de celui-ci alors qu'il était soumis à une circulation artificielle, dont le liquide contenait un quantum déterminé de NM. Nous considérons la dose comme *légèrement toxique,* quand celle-ci modifie ou altère temporairement dans le sens pathologique, le nombre, l'énergie et le rythme des battements cardiaques; en d'autres mots quand nous voyons qu'il y a une diminution du travail cardiaque. Tandis que nous la considérons comme *fortement toxique* alors qu'elle supprime la fonction, tout en permettant son rétablissement ultérieur dans les conditions d'expériences déterminées que nous décrirons par la suite. Enfin nous la considérons comme *mortelle* quand le travail cardique est définitivement supprimé.

(1) DRESER. *Arch. f. Exp. Path. und Pharm.* XIII, 1 ; XXIV, 221 ; XXXII, 279.

En outre il est nécessaire de faire remarquer que l'effet d'une substance dépend de deux facteurs : 1° la dose ou la concentration de la solution à analyser; 2° la durée pendant laquelle elle agit. Pour connaître l'effet du nitrile malonique, pour trouver la dose qui arrête les battements du cœur, nous devions nous en tenir à une durée constante d'irrigation avec la solution toxique.

Cette durée a été de quinze minutes. Ce laps de temps écoulé, cette première irrigation était toujours suivie d'une irrigation nouvelle avec la solution normale.

1°	—	Exp. 7 :	0.20 gr %	abaissent	le travail	de 100	à	37	apr. 15'
2°	—	» 8 :	0.50	»	»	»	»	24	»
3°	—	» 9 & 10 :	1	»	»	»	environ à	0	»
4°	—	» 12 :	1.25	»	»	»	»	0	»

Le cœur possède encore quelques mouvements qui sont sans énergie.

5°	—	Exp. 13 :	1.30 gr %	ab.	le tr.	de 100 à	0	apr.	11'
6°	—	» 14 :	1.40	»	»	»	0	»	10'
7°	—	» 16, 15, 17 :	1.50	»	»	»	0	»	7' en moyenne
8°	—	» 18 :	1.60	»	»	»	0	»	5'

De l'ensemble de ces chiffres il résulte que la dose qui supprime les contractions après 15 minutes est donc moindre que 1,50 gr. %. Nous la considérons donc comme supprimant l'activité cardiaque ou fortement toxique.

Symptomatologie de l'intoxication.

A ce point de vue nous devons envisager deux propriétés : la fréquence et l'amplitude du cœur.

La fréquence est toujours et directement diminuée; ce ralentissement commence presque aussitôt que le poison vient en contact avec l'organe. Il augmente en intensité à mesure que l'effet du poison perdure, ou que la dose est plus élevée, le cœur tend et aboutit progressivement à s'arrêter.

L'amplitude est peu influencée par les petites doses; 0,20 gr. amène une faible diminution. Les doses de 1 à 1,50 % la diminuent et aussi progressivement. Le cœur va vers l'arrêt en diminuant la grandeur de sa contraction; la systole diminue et finalement il s'arrête en diastole.

Pour les doses au-dessus de 1,50 % les mêmes phénomènes se passent. Tout au début cependant, on peut presque constamment noter un stade où la dilatation diastolique s'exagère pendant que la systole

reste complète encore; nous obtenons par là une augmentation de l'amplitude et du travail.

Lorsque le ventricule est arrêté, il est encore sensible à une excitation mécanique. Après quelque temps d'arrêt cependant cette propriété disparaît aussi.

Les oreillettes se comportent comme le ventricule. Leurs contractions semblent s'arrêter en premier lieu. Mais lorsque la pression est tombée près de O par l'immobilité du ventricule, on les voit recommencer légèrement à battre. Le sinus veineux et le bulbe aortique sont les derniers à s'arrêter et peuvent dépasser même de quelques minutes l'arrêt ventriculaire.

Pour nous résumer, le NM est un paralysant du cœur, il fait progresser le cœur vers son arrêt en diastole, sans provoquer dans ce domaine des phénomènes bien spéciaux; cet arrêt toutefois dans un certain nombre de cas n'est pas définitif.

Si après le quart d'heure de circulation avec le liquide toxique, on laisse arriver dans l'organe la solution normale, on voit que les phénomènes s'amendent partiellement.

Ainsi :

1° — Exp. 7 : Pour 0.20 gr °/₀ NM la solution no., rehausse le T de 37 à 55 après 35'

2° — » 8 : Pour 0.50 gr °/₀ NM de 10 à 25 » 40'

3° — » 9 & 10 : Pour 1 °/₀ NM de 0 à 10 » 45'

4° — » 12, 16 & 17 : Pour 1,25 à 1,50 gr °/₀ NM, la solution normale peut ramener des contractions régulières et faibles; ces contractions cependant ne relèvent pas la pression.

Pour une concentration de 1,6 % NM, la solution normale ne fait pas mouvoir le cœur, même après une demie heure. Cette concentration correspond donc à une intoxication irréparable par la solution normale. C'est une dose mortelle.

Dans l'action toxique du NM au cours de nos expériences, nous devons distinguer des phénomènes de trois ordres : Une solution de 1,60 gr. pour % de NM :

1° Avant tout doit sa toxicité à la nature chimique du poison.

2° Peut présenter dans les solutions employées une pression osmotique supérieure à celle de la solution physiologique. Peut-être devons-nous de ce chef envisager une certaine action physique.

3° Enfin altère l'hémoglobine; la solution devient plus foncée.

Comme il se trouvait indiqué de connaître exactement l'action sur le cœur isolé de la substance dont nous nous proposions d'étudier la désintoxication, il nous revenait également d'étudier avant tout essai de ce genre, l'action de ce désintoxicant lui-même.

B. — Action de l'hyposulfite de sodium.

Si l'on fait passer par le cœur une solution contenant 0,25 gr. % (Exp. 37) de ce sel, il ne réagit pas d'une manière marquée. On note une faible augmentation de la pression, du débit et du travail. Plus prononcée est l'influence d'une dose de 0,50 gr. et plus :

1° — Exp. 26	: Une concentration	0.50 %	porte le T	à 107	après 15'
2° — » 29, 31	: » »	1 %	» »	à 164	» 15'
				ou 130	» 1'
3° — » 32	: » »	1.50 %	» »	à 115	» 15'

Ces doses possèdent nettement une action favorable au travail du cœur. *La plus favorable est celle correspondant à* 1 %. Ce résultat s'obtient progressivement; depuis 100 il s'accroit et n'a pas atteint une constante après 15 minutes. Pour 1,50 on constate une légère chute au commencement de l'expérience.

Un cœur qui a été irrigué 15' par la dose de :

4° — Exp. 33	: Une concentration	2 %	fait env. un T norm.	ou 100
5° — » 34	: » »	2,5 %	» »	50
6° — » 35	: » »	3 %	» »	12

Ces expériences furent faites pendant le mois d'avril de l'année 1906. Au mois de septembre 1905 nous avions déjà fait une série d'expériences semblables, dont la conclusion était analogue, mais quelque peu variable quant aux doses. Nous avions obtenu :

1° — Exp. 20	: Une concentration	1,25 %	fait un T	122	après 15'
2° — » 21	: » »	3 %	»	111	» 15'
3° — » 22	: » »	4 %	»	57	» 15'
4° — » 23	: » »	5 %	réduit le T	à 0	» 8'

Les dernières doses possèdent donc une action défavorable. Ceci est surtout vrai pour la première quantité de liquide qui circule dans le cœur. La solution de 2 % abaisse d'abord le travail progressivement pendant 12' jusque 60; après cela le travail remonte jusque 100. Nous constatons une courbe analogue d'abord descendante, puis ascendante pour 2,50 %, 3 % et 4 %. La portion descendante est d'autant plus prononcée et la seconde d'autant moins que la dose est plus élevée.

N. B. — Les doses indiquées pour l'hyposulfite de sodium se rapportent au corps cristallisé.

Symptomatologie.

Fréquence. — Après la dose de 0,25 gr. à laquelle le cœur est quasi insensible, nous constatons depuis 0,50 gr. % jusque 1,50-2 % gr. une augmentation en nombre des battements. L'expérience la plus nette est celle de 1 % gr. Cette accélération se maintient constante; c'est un état déterminé que prend un cœur en contact avec la dose variable de substance. Des doses défavorables au contraire occasionnent un ralentissement. Comme transition entre les deux se trouvent les solutions de 2-3 % qui d'abord ralentissent la fréquence pour la ramener à la normale et même au-dessus.

L'amplitude est un peu amoindrie. Elle suit à peu près, mais en sens inverse, les variations de la fréquence. Pour les grandes doses, elle diminue beaucoup et progressivement par opposition aux petites doses, qui ont pour effet des contractions moins amples mais constantes pendant toute l'irrigation avec la solution B. C'est la diastole qui est raccourcie, c'est la cavité ventriculaire qui se remplit moins : la systole reste complète comme normalement.

Une modification assez constante, pendant les tout premiers moments de l'expérience, est une élévation passagère de la pression artérielle, de courte durée d'ailleurs. Cet accroissement du travail est net pour les doses élevées, on peut facilement se représenter que celles-ci arrivant dans le cœur, qui contient une solution dont la concentration en hyposulfite est égale à 0, peut se mélanger à celle-ci; les cellules reçoivent alors un sang qui a une dose d'hyposulfite favorable et réagissent en conséquence.

Un mécanisme de ce genre pourrait expliquer l'action que détermine la solution normale irrigant le muscle cardiaque après l'administration d'hyposulfite pendant 15'.

Alors que après 0,50 gr. % la fréquence, l'amplitude et le travail reviennent à la quantité normale.

Alors que pour 1 % les deux premiers facteurs tendent à revenir aussi, l'un diminuant, l'autre augmentant, le travail après 11' étant 1'00; pour 1,50 % la fréquence subit une augmentation. L'amplitude n'est pas diminuée cependant, mais se rapproche de l'état primitif. L'hyposulfite est jusqu'ici directement favorable aux concentrations cardiaques.

Mais pour les doses supérieures, lorsque les solutions contenant le principe avaient une action défavorable, l'hyposulfite devient utile, une fois que la solution normale arrive dans les espaces interfibrillaires. Par elle la fréquence se relève, dépasse même la normale. L'amplitude revient vers la normale. Pour mieux mettre en lumière ce fait citons les expériences :

Après 15 de la dose d'hyp.	Le T est devenu	La solution no apr.'	Ramène le T à
2 %	100	12'	127
2,5 %	50	9'	130
	Dans la seconde série d'expériences :		
3 %	111	7'	135
4 %	57	8'	91

Après 15' de la dose d'hyp.	La fréquence par 1' qui av. l'exp. était de :	Après 15' d'hyp.	Devient par la sol normale
2 %	60	63	64,5
2,5 %	37,5	33	38
4 %	44	45	60
	L'amplitude : en mm.		
2 %	2,9	3	2,9
2,5 %	4,1	4,1	4,1
4 %	2,8	1,8	irrégulière

Notre solution normale additionnée de 1/10 de sang défibriné, acquiert presque instantanément par l'addition de 1,2 % et même plus d'hyposulfite de sodium, une coloration plus pâle, nous avons vérifié et constaté la même chose par l'addition de NaCl. Nous verrons plus loin que les mêmes phénomènes se produisent sous l'influence de NaCNS, et nous croyons pouvoir trouver une certaine relation entre l'augmentation du pouvoir isotonique de la solution et la production de ce phénomène. Le fait nous montre à nouveau que ce phénomène physique ne peut pas être négligé comme cause de modifications, au cours de nos essais. Nous voyons déjà que le travail fortement abaissé par l'hyposulfite, revient dans une proportion plus grande que pour le NM. Nous reviendrons sur ce sujet.

Si nous avons entrepris ces nombreuses expériences avec leurs diverses variantes, c'est que nous voulions, avant d'entreprendre l'objet réel de notre mémoire, nous rendre un compte exact de l'action des diverses substances, dont nous allions étudier l'action réciproque au cours de la désintoxication.

c. — **Action de l'hyposulfite vis-à-vis du nitrile malonique.**

A/ *Irrigation ultérieure.* — Antérieurement nous avons démontré et remettons ici en évidence que 1,60 % de NM arrête le cœur sans retour pour la solution normale; que le cœur empoisonné par cette dose ne peut plus se ranimer.

Nous venons de voir d'autre part que l'hyposulfite à 1 % est favorable au travail d'un cœur normal, par augmentation de la fréquence; que 5 % du même corps diminue la fréquence et réduit le travail à 0 après 8'.

Recherchons maintenant, nous en arriverons au problème de la désintoxication, comment se comporte l'hyposulfite, vis-à-vis de l'organe cardiaque arrêté par la quantité mortelle de poison cyanogéné. Dans une première série d'expériences, l'hyposulfite de sodium a été administré à la dose de 1 % directement après l'irrigation par des doses croissantes de poison. La durée pendant laquelle les solutions et de MN et de l'hyposulfite traversent l'organe, est — les conditions ne changeant pas — toujours de 15'.

En résumant nos expériences nous obtenons en donnant au cœur successivement :

15' de NM	15' d'hyposulfite		Solution normale	
		T		T
1 f. mortelle	après 9'	56	après 24'	86
2 f. »	» 15'	15	» 30'	73
3 f. »	» —	0	» 35'	9
4 & 5 f. »	» —	0	» —	0

Sur le cœur isolé de grenouille après l'intoxication par le NM, l'hyposulfite exerce une action désintoxicante tout comme chez les animaux à sang chaud. Le cœur revient après l'action néfaste de 3 fois la dose mortelle de NM; il revient malgré l'arrêt prolongé de 27', où pendant les 13 premières, l'action toxique peut s'exercer sur un organe dont la principale action physiologique est anéantie. Quelles sont les limites de cette désintoxication ?

Ce n'est pas une restitution ad integrum. Tous les dommages produits par le poison ne sont pas enlevés par l'hyposulfite; ce déchet, c'est-à-dire la persistance des troubles constatés, est facteur de plusieurs circonstances; il s'accroit avec la dose et lorsque celle-ci est quatre fois mortelle, il est assez grand pour être incompatible avec la fonction motrice de la cellule. Il dépend aussi, comme on le verra plus loin, de la durée d'arrêt du cœur.

La fréquence augmente depuis o jusqu'à un taux qui lors d'une seconde irrigation de l'hyposulfite de sodium subit l'influence accélératrice de l'hyposulfite de sodium et diminue à nouveau par la solution normale; elle reste toujours inférieure à la fréquence normale. Le rétablissement de l'amplitude est moins régulier, elle augmente progressivement avec la désintoxication et peut dépasser de beaucoup la normale, elle est moindre sous l'action de l'hyposulfite (exp. 55-56). Il y a parfois des tracés irréguliers pendant et après l'intoxication.

2° Variation de l'espace de temps précédant la désintoxication. Le déchet de la désintoxication augmente beaucoup si au lieu de faire suivre directement le poison de son contre-poison, on intercale entre les deux un espace de 5-10-15 minutes pendant lesquelles on laisse circuler le liquide normal.

La concentration de 1 % d'hyposulfite qui administré pendant 15' immédiatement après 15' de solution de 1,60 % de NM, donnait un rendement de 56 ap. 9' et 86 ap. 24 minutes de sol. norm.

1° — 5' Inter. donnent 30 ap. 18' et 41 ap. 8 minutes de s. n. Exp. 52
2° — 10' » 10 » 15' » 20 » 10 » »
» 31 » 20 » » Exp. 53
3° — 15' » quelques mouvements des plus faibles Exp. 54
4° — 30' » la désintoxication est nulle.

Si l'on se sert d'une dose deux fois mortelle avec la même concentration d'hyposulfite :

0' intervalle on obtient 15 ap. 15' H.S. et 73 après 30' sol. normal.
1° — 5' » » 0 » 15' » et quelques mouvements apr. 17' sol. norm. Exp. 59.
2° — 10' » désintoxication à peu près nulle. Exp. 60.

En intercalant ces temps de circulation avec la solution normale, on rend la désintoxication moins complète, moins facile, moins rapide et cela d'autant plus que la dose du poison a été grande.

L'étude approfondie de ce fait pourrait nous amener bien loin à divers points de vue. Le cœur après avoir abandonné sa fonction n'est pas mort, il s'écoule un espace de temps relativement grand entre ce moment là et celui où nous pouvons faire revivre la fonction.

3° Variation de la dose d'hyposulfite. — Puisque l'intervalle compris entre l'intoxication et la désintoxication, puisque la dose

de poison surtout ralentit et diminue la désintoxication possible avec la solution de 1 d'hyposulfite, on peut se demander si une dose plus élevée ne peut donner des résultats meilleurs, en agissant plus promptement et plus intensément en l'unité de temps; nous avons essayé en vertu de ce raisonnement l'action d'une solution très concentrée : à 5 % d'hyposulfite.

Une concentration très élevée n'agit donc pas dans un sens favorable. Son action toxique propre, masque complètement la désintoxication.

Nous ne nous sommes point attardés davantage à ce dernier domaine d'investigation. Nos essais de désintoxication menés dans les conditions exposées, ont fourni, nous semble-t-il, des résultats démonstratifs. L'irrigation ultérieure d'hyposulfite désintoxique donc le cœur isolé. Ce grand fait démontré, il se trouvait tout indiqué d'étudier l'action préventive et simultanée.

B/ *Irrigation antérieure.* — Les expériences instituées dans un ordre renversé, le cœur étant soumis avant l'irrigation par le NM. à celle par l'hyposulfite à 3 %, 4%, montrent que des doses de 1,50 de NM, de 1,25 % arrête le cœur sensiblement de la même façon que si elles arrivaient les premières. L'hyposulfite ne possède donc aucune action préventive. Cela tient aux conditions mêmes de l'expérience. — En effet, dans la circulation artificielle, le liquide, qui a passé par le cœur n'y retourne plus de sorte que, une fois que l'hyposulfite a passé par cet organe, il peut en être enlevé immédiatement par la nouvelle ondée de liquide qui le traverse. Ce qui est le contraire de ce qui s'observe dans la circulation naturelle, où la substance déterminée peut passer plusieurs fois par les différentes cavités cardiaques.

C/ *Action simultanée.* — Pour examiner l'action simultanée des deux corps nous avons dissout dans la solution 2 % de nitrile Malonique et 2 % d'hyposulfite. (1)

La solution les contenant tous les deux en poids égaux, arrête

(1) On se demandera peut être pourquoi nous n'avons pas choisi des poids dans le rapport des molécules réagissant ensemble ; nous ne le pouvions, puisqu'une dose au moins mortelle de poison s'imposait pourque l'expérience fût concluante et qu'une molécule d'hyposulfite de sodium est nécessaire pour former avec une molécule de NM. une molécule de NaCNS ; nous aurions donc dû employer une solution contenant 2 gr. de NM. et 4,5 gr. d'hyposulfite non cristallisé. Or cette dernière dose à elle seule est mortellé.

le cœur presque instantanément. Une dose de NM supérieure, met pour réduire à o les battements au moins 2'.

D'autre part un cœur arrêté par cette solution se désintoxique après 15' par 1 % d'hyposulfite et aussi bien que s'il n'avait été en contact qu'avec le NM à dose une fois mortelle; après 25' de solution normale il donne 78, alors qu'après 1,60 % de NM, le cœur après 24' de solution normale donne 86. Nous concluons que s'il y a eu réaction in vitro, entre le NM et l'hyposulfite, elle n'a pas abouti à la formation d'un principe indésintoxicable. Cependant les phénomènes s'expliquent aisément sans réaction aucune. En effet l'hyposulfite présent est capable — toujours en raisonnant sur le principe de la formation de sulfocyanure — de neutraliser 0.50 gr. de poison; 1,50 gr. de ce corps agit donc librement; ce serait cette dose qui se laisse désintoxiquer par la deuxième solution. La solution serait d'autre part plus nuisible à cause de son pouvoir hypertonique élevé et arrêterait de ce chef le fonctionnement plus vite, tandis que par le liquide isotonique cette dernière action est combattue. — (2 gr. d'hyposulfite cristallisé équivalent à 1,30 gr. d'hyposulfite pur qui correspond à 0,5 de NM).

D. — Action du sulfocyanure de sodium.

Pour nous rendre plus exactement compte des différents phénomènes afférents à la question de désintoxication, qui d'après les auteurs dont nous avons parlé, reposent sur la formation de NaCNS au sein de l'organisme, il était indispensable d'étudier quelle était l'action de ce dernier corps sur le cœur isolé, et de voir si réellement ainsi que le prétend VERBRUGGE pour l'animal in toto ce composé est aussi toxique que le poison cyanogéné.

Les poids moléculaires du NM et du sulfocyanure de sodium sont respectivement de 66 et 80. En prenant 4 % de ce second corps comme dose mortelle, nous trouvons que la toxicité moléculaire est dans le rapport de 0,5 : 1. Il faut deux fois plus de molécules de sulfocyanure de sodium que de NM pour tuer le cœur. Il est évident que l'action toxique des solutions employées est due en partie à leur pouvoir hypertonique. Nous avons fait plusieurs expériences pour préciser davantage la part d'action qui revenait à l'hypertonie des liquides. Comme résultat, nous ne voulons mettre en évidence que le fait suivant : une solution à 6 % de NaCl arrête toujours et immédiatement le cœur isolé. L'arrêt se fait en systole comme c'était le cas pour le NaCNS. Or, sous l'influence de ce dernier corps, le cœur

ne s'arrête que par 4 %. Dès lors il est sûr et certain que l'action hypertonique intervient dans cet arrêt pour une large part.

Un autre fait particulier à l'action du sulfocyanure est qu'on ne révèle pas des tracés irréguliers, tel que des tracés doubles avec deux périodes alternantes de fréquence et amplitude variées.

Ainsi que nous l'avons fait au cours de l'étude des modifications par le NM et l'hyposulfite, nous avons également ici recherché l'influence de la solution normale après 15' d'irrigation par le NaCNS.

Voici les résultats de ces expériences :

1° — Après 1 %, elle ramène le T après 4' de 86 à 100.
2° — " 3 % " " T " 10' " 2 " 81.
3° — " 4 % aucune amélioration.

CONCLUSION.

Nous pouvons dire comme résultat de ces dernières expériences, que sur l'organe isolé, l'action toxique du sulfocyanure de sodium est au moins deux fois moindre que celle du NM; en conséquence, la désintoxication du cœur de la grenouille mise en évidence par nos expériences antérieures peut se comprendre sur la base de la transformation du NM en sulfocyanure de sodium.

Poursuivant notre étude, nous avons entrepris pour le système nerveux des recherches analogues aux précédentes afin de chercher à nous orienter sur le mécanisme, qui rend la désintoxication impossible sur la grenouille in toto.

CHAPITRE II.

Système nerveux.

I. — Méthodes.

Après avoir rassemblé ces différentes données, nous expliquant comment se comporte le cœur isolé, vis-à-vis du poison, de l'antidote, et les résultats de leur action réciproque, nous avons entamé une seconde série d'investigations, afin de nous rendre compte de la façon dont se comporterait vis-à-vis de ces substances un autre appareil, non moins important que le cœur, c'est-à-dire le système nerveux en général.

Préparation de l'animal.

Nous lions la grenouille par ses quatre membres dans une position horizontale, couchée sur le dos. Après avoir sectionné sur la ligne médiane la ceinture scapulaire, on ouvre le péricarde et on passe un double fil sous le bulbe aortique. Une canule en cuivre comme celle de l'appareil WILLIAMS communique avec deux ou trois réservoirs contenant les solutions à analyser; la solution dont nous nous sommes servi est la même que pour le cœur isolé : c'est-à-dire celle de RINGER, à laquelle était ajouté un 1/10 de sang artériel défibriné de lapin et la substance dont nous voulions expérimenter l'action. Les réservoirs sont élevés à une hauteur déterminée, qui donne dans la canule une pression de 33 cm. d'eau environ, pression correspondante à la pression artérielle normale. Pendant que le liquide normal s'écoule, on fait une incision dans la portion du tronc aortique, qui précède immédiatement sa bifurcation et on introduit aussitôt la canule dans l'aorte gauche. Cette solution suit le décours du sang, lave le système circulatoire et arrive au cœur comme telle, pure, à peu près au bout d'une minute.

De cette façon on peut faire passer une solution à concentration connue, pendant un temps connu, à travers tous les organes y compris le cœur. Dans ces conditions d'expérimentation, le système nerveux reçoit le premier la solution nutritive. Le courant sanguin efférent ces autres organes ne servant jamais à son irrigation, nous estimons que toute dissection plus compliquée se trouve superflue dans le cas.

Pour recueillir le liquide qui a passé par l'animal, on introduit une canule dans le bout central du bulbe aortique. Le cœur chasse le liquide par ce conduit. Si on le laisse s'écouler à ce niveau, il bat mais sans faire un travail appréciable, au contraire dans certaines expériences nous avons mis cette canule en communication avec notre appareil de JACOBY. Le cœur fait alors un travail qu'on peut régler. Il ne diffère du cœur isolé décrit plus haut que par ses adhérences à l'organisme et par le liquide nourricier, qui cette fois a passé d'abord par l'animal. Ce sont les phénomènes moteurs, symptômes les plus caractéristiques de l'activité nerveuse, tel que mouvements spontanés, mouvements réflexes, convulsions, tétanos, etc., que nous avons suivis et étudiés au cours de ces recherches, pour nous renseigner sur l'état du système nerveux. A nouveau il nous était imposé dans le cas, pour légitimer des conclusions au sujet des phénomènes de désintoxication de connaître préalablement, sur ce domaine nouveau, l'action du NM et de l'hyposulfite de sodium, c'est-à-dire du toxique et du désintoxicant.

II. — Recherches.

Dans les conditions d'expérimentation exposées, l'animal nous montre des phénomènes d'ordre moteur spontanés et coordonnés : efforts pour se détacher, au moins pendant les deux premières heures. Ce terme suffit amplement pour nos investigations.

Ces efforts se répètent en moyenne toutes les cinq minutes. Il est évident qu'à ce sujet on constate certaines variantes; elles restent toutefois en dessous d'une limite, permettant d'utiliser les modifications de cette réaction comme symptomatologie d'intoxication.

Pour étudier l'action des divers corps sur le système nerveux, nous avons à nouveau observé des conditions d'expériences comparables, étudiant l'action des substances durant le même laps de temps (15 minutes).

Si nous faisons affluer une solution de NM à 0,50 % les efforts de l'animal pour se détacher s'exagèrent presque aussitôt, sont beaucoup plus répétés; cette modification persiste un temps déterminé; puis s'affaiblit, pour disparaître bientôt. Le poison est manifestement cause d'une surproduction de ces efforts; nous pouvons parler d'une période d'excitation, à laquelle succède une parésie, puis une paralysie, excitation, puis paralysie des mouvements spontanés coordonnés.

Cette excitation pour des doses plus fortes que 0,6 % pousse encore à la production de phénomènes moteurs spontanés pathologiques, non coordonnés. En effet après la paralysie constatée dans les mouvements coordonnés, se montrent des secousses d'abord légères, nombreuses, généralement brusques, commençant assez souvent dans les membres supérieurs, la gorge et le thorax, pour s'étendre au reste de l'animal. Ces contractions musculaires augmentent en étendue et deviennent bientôt de véritables convulsions cloniques, qui sont tantôt interrompues, tantôt continues, atteignant un paroxysme pour tomber à 0 et recommencer à nouveau. Elles se terminent lentement par des mouvements soudains et légers, localisés surtout dans les orteils. Donc excitation, puis paralysie des mouvements moteurs non coordonnés.

Pour de fortes doses 2,50 jusque 3 %, apparaît un tétanos que précèdent quelques convulsions cloniques; sa localisation restreinte aux membres inférieurs pour 2,50 % est étendue à tout l'animal pour 3 %.

Des réflexes subissent aussi une période d'exagération, suivie pour les fortes concentrations d'une diminution et finalement de leur disparition.

Nous retrouvons régulièrement pour les manifestations nerveu-

	Phenomènes spontanés Coordinon.		Mouvements Réflexes		Phénomènes moteurs Pathologiques	
	Poison 15'	Sol. no.	Poison 15'	Sol. no.	Poison 15'	Sol. no.
0.50 gr. de Nitrile malonique °/o	Après 11 efforts paralysie à 11'	La sol no ramène une parésie	à 15' Exagération	Conservés	Absents	
0.60	id. 17 id. à 7'	paralysie reste	id.	id.	à 15' Conv. clon.	Conv. clon.
0.70	id. 18 id à 4'	id.	à 4' id.	id.	à 10 id.	à 25' maximum de conv. clon.
1.	id. 7 id à 4'	id.	à 4' id.	id. affaiblis	à 6' id. à 9' maximum	à 17' 2^{d} maximum
1.20	id. 9 id. à 3'	id.	à 5' id.	id.	à 7' Conv. clon. à 10' maximum	à 30' maxim. 2^{d} f.
1 60	id. 5 id. à 2'	id.	Exag.	Affaiblissement	à 8' augment. diminuent jusque 17'	à 27' 2^{d} max.
2	id. à 3'	id.	id.	à 30' Abolis	à 8' Con clon. à 15' maximum	à 23' 2^{d} max.
2.50	id. à 4'	id.	id	à 25' Abolis	à 10' Tétanos dans membres postérieurs.	
3.	id. à 3'	id.	à 14' Abolis.	Restent Abolis	à 5' Tétanos général.	

ses motrices la suite des phénomènes, excitation, puis paralysie; celles-ci s'extériorisant d'abord pour les mouvements spontanés coordonnés, puis pour les phénomènes convulsifs, puis réflexes. Il n'y a qu'une exception, c'est le tétanos qui persiste après l'abolition des réflexes.

Le tableau ci-joint montre la grande différence, qu'il y a entre les doses mortelles pour les différentes parties de l'axe cérébrospinal. Alors que les centres présidant aux mouvements coordonnés spontanés restent définitivement paralysés par 0,60 %, les centres réflexes ne le sont que par un pour cent supérieur à 2,50.

Ce qui nous frappe encore, c'est l'influence de la solution normale arrivant après le poison; comme pour l'organe cardiaque, nous trouvons pour les fonctions nerveuses motrices coordonnées une dose paralysant passagèrement : — 0,50 %, après laquelle le liquide normal remplace la paralysie par une parésie; au contraire, les mouvements réflexes voient l'influence du toxique se prolonger et progresser durant l'irrigation avec la solution normale et malgré la présence de celle-ci : —

2 %	suppriment	sûrement	toute	réaction,	seulement après	30'
2,5 %	"	"	"	"	"	25'
3 %	"	"	"	"	"	14'

Nous savons que normalement, ils se conservent plus de deux heures. D'autre part comme le montrent les tracés, l'explication de cette paralysie progressive ou persistante, malgré la solution normale, n'est pas à chercher davantage dans un manque de nutrition.

La symptomatologie nerveuse, que nous avons obtenue dans les conditions exposées, diffèrent pour certains points de celles qu'ont provoquée les auteurs par injection hypodermique ou intraveineuse, de la même substance. Dans ces dernières circonstances ils n'ont obtenu ni une période d'excitation nette ni les convulsions, ni le tétanos final.

Ayant étudié ainsi l'action du corps toxique employé, pour le système nerveux, il nous restait à rechercher de même l'action isolée du désintoxicant.

B. — **Action de l'hyposulfite de sodium.**

La symptomatologie de l'intoxication étudiée consiste donc dans l'évolution des phénomènes successifs que voici :

Suppression des mouvements spontanés coordonnés; apparition

de convulsions, phénomènes tétaniques passagers; suppression des réflexes.

Après la dose de 4 %, la solution normale rétablit encore des mouvements spontanés coordonnés qui avaient été abolis.

Les doses de 6 % rendent ce rétablissement impossible. Après la dose de 8 % tout phénomène réflexe est aboli sans possibilité de rétablissement. Cette dose s'est donc montrée sûrement mortelle pour tout phénomène moteur.

Comme pour le cœur isolé, nous avons étudié la toxicité du produit, qui serait secondairement formé au cours de l'action de l'hyposulfite sur le nitrile, nous avons également entrepris cette étude sur le système nerveux.

c. — Action du sulfocyanure de sodium.

Nous constatons que les symptômes d'empoisonnement par le sulfocyanure présentent une analogie marquée avec ceux de l'intoxication par l'hyposulfite. Ici comme là ce font jour successivement : l'apparition de convulsions, l'apparition de phénomènes tétaniques, l'abolition des réflexes nous menant après les fortes doses à la paralysie générale. L'analogie de ces manifestations, nous amène à admettre que, dans ce tableau symptomatologique, le facteur hypertonie des solutions joue un rôle prépondérant.

Si donc pour NM nous croyons avoir décélé, ici, comme pour l'organe cardiaque une action toxique, qui lui est propre, présentant des caractères particuliers, nous sommes loin de vouloir affirmer la même chose pour l'hyposulfite et le sulfocyanure.

L'étude qui précède nous faisait connaître l'action des solutions que nous aillions utiliser au cours de nos essais de désintoxication, en même temps qu'elle nous avait initiés à l'action de la solution normale après intoxication préalable par le nitrile, fait dont la connaissance nous était indispensable pour pouvoir juger dans la suite de nos expériences d'une désintoxication possible.

D. — Action de l'hyposulfite vis-à-vis du nitrile malonique.

Nous parvenons par l'hyposulfite administré curativement à transformer la paralysie qui se montre pour les mouvements coordonnés spontanés — produite par une dose doublement mortelle — en une parésie très prononcée. Les mouvements spontanés coordonnés, que l'animal parvient à produire sont insuffisants à le remettre dans une station normale.

La désintoxication est beaucoup moins efficace pour les actes réflexes. Elle n'aboutit pas à les sauver d'une dose mortelle seulement après 30'; tout au plus l'abolition est-elle retardée jusque 60'.

L'administration préventive de l'antidote ne change rien au résultat. L'abolition des réflexes se manifeste : au même moment — comme dans les expériences précédentes la succession des phénomènes se trouve être :

1° Après 14' convulsions : après 20' convulsions; après 27' tétanos qui augmente en intensité jusqu'à la fin de l'expérience.

Comme c'était le cas pour le cœur, l'action préventive est donc nulle pour le système nerveux.

CONCLUSION.

La désintoxication se manifeste pour les mouvements spontanés coordonnés, mais est très faible et négligeable pour les réflexes. Cette distinction a déjà été vue pour l'influence de la solution normale. Nous constatons uniquement une exagération de l'action réparatrice qu'effectuait déjà la solution normale. De même que pour l'animal in toto, la désintoxication est des plus restreinte, au moins pour les phénomènes moteurs réflexes. L'explication avancée au sujet de ces derniers phénomènes — ainsi que nous l'avons déjà exposé — consisterait à envisager le sulfocyanure de sodium, produit par la désintoxication comme aussi toxique que le poison lui-même Nous sommes peu enclin à adopter cette explication, puisque la dose de 3 % de sulfocyanure de sodium n'abolit les réflexes qu'après 15'.

Nous n'oublions cependant pas que les conditions, dans lesquelles le corps arrive au contact des tissus, d'une part dans la désintoxication, d'autre part dans les expériences d'irrigation par voie artérielle, ne correspondent guère, et que par conséquent nous ne pouvons, à ce point de vue tout spécial tirer quelque conclusion précise des résultats acquis dans les expériences.

D'autre part des données spéciales, obtenues par l'observation du cœur au cours de recherches déjà relatées à un autre point de vue, semble nous fournir un argument contre l'opinion susdite.

Ainsi considérons l'expérience suivante : irrigation du cœur ultérieure à l'irrigation artérielle de 1,60 % de NM; cœur arrêté après 13'; il revient après 27' et après 55' il fait un travail de 13.

Ceci étant rapproché de l'expérience 10 (1 % de NM), nous pouvons dire que lors de la seconde façon d'irrigation le cœur réagit comme vis-à-vis de l'irrigation directe pendant 15' d'une solution de 1 % approximativement.

Ceci nous donne des données intéressantes sur la fixation du produit par les tissus précédant le cœur dans l'irrigation. Elle serait ici environ de 0,50 gr. par 15'; soit en moyenne de 0,03 en 1'.

Dans l'expérience 81 : 2 % de NM :

Cœur arrêté après 10'; sans retour du fonctionnement; le cœur se comporte, comme dans l'expérience 18 où on l'irrigue directement par la dose de 1,60 [ou plus] de NM.

On comprend que plus la concentration est élevée, plus la différence entre les doses données à l'animal et les doses que le cœur nous indique par la réaction, diminue.

En regard de ces deux faits, classons l'expérience 100. (voir aussi E 99).

Ici l'irrigation se fait comme suit : 15' de solution à 1,30 % de poison; immédiatement après, 15' de 1 % d'hyposulfite de sodium.

Le cœur donc intoxiqué par au maximum une dose de 1 % de poison, devrait se remettre facilement par la seconde solution désintoxicante. Or l'expérience contredit ceci d'une façon formelle. Le cœur se remet quelque peu au commencement, mais au cours de la désintoxication des tissus qui le précèdent, il s'intoxique à nouveau. La désintoxication des tissus précédents semble donc être cause d'une intoxication nouvelle pour le cœur et il n'y a plus apparence de désintoxication pour lui.

Citons l'expérience 104 : 4 % d'hyposulfite de sodium, 3 % de Nit. Mal. 4 % d'hyposulfite :

à 10' cœur irrégulier — travail 30.
à 14' " " " 26.
à 18' " " " 20.

à 30' arrêt du cœur, qui se maintient malgré l'hyposulfite de sodium, — antitoxique de NM, — à 4 %.

Pour approfondir cette action, nous avons taché de comparer deux cœurs, dont l'un recevrait, dont l'autre ne recevrait pas les produits de la désintoxication du système nerveux, et nous avons fait l'expérience suivante : — (111).

Nous fixons sur un statif mobile dans un sens vertical un cœur isolé et les trois réservoirs; la canule aortique est réunie au moyen d'un tube en caoutchouc long, au moins de 35 cm. à l'extrémité supérieure, coudée à angle droit, d'un tube en verre aussi vertical; ce tube communique à son autre bout, avec un tube en T placé dans le même plan horizontal du cœur; ce T d'une part est mis en relation avec un manomètre inscripteur, d'autre part avec une canule qui est introduite dans l'aorte d'une grenouille aussi semblable que possible, à celle dont on a isolé le cœur. Cette introduction se fait

seulement lorsque le cœur isolé pousse constamment le liquide dans le tube en verre; ce liquide n'ayant d'autres sorties que la canule, on évite de cette façon toute bulle d'air. C'est par cette irrigation, que le lit circulatoire de la grenouille, qui se trouve aussi dans le plan, est lavé; on introduit comme antérieurement une canule dans le bulbe aortique; de cette façon on obtient un cœur, un animal et son cœur successivement parcourus par le même liquide. Le second cœur travaillant peut être enregistré par un tambour de Marey; le volume de liquide passant par les trois éléments est inscrit, ainsi que la fréquence et en une certaine mesure l'amplitude des contractions des cœurs.

Quand ceux-ci sont équilibrés, — le premier fournit la pression artérielle pour l'animal, le second pour l'appareil de JACOBI. — Si on fait influer la solution à 3 % de NM, bientôt le premier cœur s'arrête; il est alors nécessaire de l'élever en même temps que les solutions nutritives — à la pression artérielle — soit environ 33 cm. — pour remplacer le travail du premier muscle cardiaque; cette pression est indiquée par le manomètre.

Après 19 minutes, on fait arriver la solution désintoxicante : 1 % d'hyposulfite; on constate que le premier cœur recommence à battre, tandis que l'animal reste immobile sans présenter quelque retour aux phénomènes vitaux normaux.

Le second cœur se comporte d'une façon tout à fait spéciale et inattendue : il commence seulement après la 12e minute à manifester une intoxication; après 15' sa fonction est peu altérée; mais dans la suite elle diminue progressivement jusqu'à l'arrêt en systole à 45' malgré l'hyposulfite : il ne revient pas.

Voici le tableau résumant cette expérience :

	1r Cœur	Animal	2e Cœur
N.M. à 3 %	à 4' arrêt		bat comme normalement
	à 5'	dernier mvt. sp. co.	
	à 12'		premiers effets d'intoxication
	à 15'		
Hyp. C. 1 %	à 29'	convulsions	irrégulier
	à 30'		
Sol. Norm.	à 35' recommence	» ; réflexes positifs	contractions rares
	à 45' bat	Réflexes négatifs	arrêt en systole
	à 54' Tr. 25.	Idem	Tr. O.

Nous nous croyons en droit nous basant sur ces faits, de formuler la conclusion suivante :

La désintoxication de l'organisme de la grenouille, aboutit à la présence dans les voies circulatoires centripètes, d'un principe toxique pour le cœur.

Nous pouvons ajouter que ce principe toxique est formé en quantité suffisante par les doses : 1,30 % de NM, et 1 % d'hyposulfite (E 90); même 1 de NM et 1 hyposulfite (91 E), pour paralyser le cœur.

Ce cœur arrêté par ce produit toxique ne revient pas par l'hyposulfite de sodium, dont nous décélons nettement la présence dans la solution, ayant traversé l'organisme. Ce principe ne saurait être le sulfocyanure de sodium : ce dernier corps comme nos expériences l'ont démontré n'ayant pas cette influence toxique même à 3 % — taux que notre expérience ne saurait réaliser dans le cas.

Nous continuons nos recherches sur sa nature et son influence. Le premier point à rechercher devra être sa toxicité sur le système nerveux. Jusqu'ici nous avons donc saisi, pourquoi le cœur isolé, désintoxicable dans nos expériences, ne l'est pas dans l'organisme in situ. La cause en est due au fait que la réaction de l'antidote avec le NM provoque l'apparition dans le sang d'un corps qui revenant au cœur, intoxique celui-ci.

Nous savons — des expériences antérieures en attestent — qu'in-vitro les deux substances constamment étudiées dans ce travail, ne forment pas une combinaison indésintoxicable. Si le corps dont nous nous occupons actuellement n'est pas désintoxicable, c'est que, outre le NM et l'hyposulfite de sodium, un troisième élément intervient dans sa formation : la substance vivante. C'est elle qui, au moyen des deux substances inertes, fabrique un produit délétère au cœur.

Ayant déterminé la toxicité du sulfocyanure de sodium en irrigation ainsi que la symptomatologie ainsi provoquée, nous avons accessoirement, la chose n'étant point faite encore, déterminé les mêmes faits par son administration par voie hypodermique.

Voici brièvement nos constatations à ce sujet :

Une dose de 5 mgr. par gr. après inj. hyp. au niveau de la jambe, produit une période d'excitation après 5'.

Après 7' l'animal crie; est parésié; et présente un commencement d'état tétanique, qui s'accentue et persiste jusqu'à la mort.

A 22' le cœur est fortement ralenti; 20 contractions par 1', avec diastole normale. Les réflexes sont négatifs.

A 1 heure 55' même tétanos, réflexes négatifs. Cœur : 10 contractions par 1'. Systole incomplète et diastole faible.

A 2 heures 55', le cœur est arrêté en faible diastole.

Chez les quatre animaux mis en expérimentation, nous avons trouvé, outre quelque congestion aux cerveaux et viscères, une vésicule biliaire, dont le contenu était quasi transparent et libre de pigment.

Bref, l'injection de sulfocyanure mortelle à 5 mmgr. par gr., détermine une intoxication qui possède des caractères complètement dissemblables de celle, que détermine l'administration du produit au cours de nos études.

Nous nous hâtons d'ajouter, que pour le nitrile malonique, nous pouvons faire les mêmes remarques; suivant qu'on le fait arriver aux cellules par l'irrigation artérielle, comme nous l'avons appliqué ou qu'on l'injecte hypodermiquement — comme l'ont fait les auteurs — on obtient une différence de :

1° Symptomatologie :

A. — Irrigation artérielle.	*B.* — Injection hypodermique.
Excitation, puis paralysie des mouvements coordonnés spontanés.	Paralysie des centres coordinateurs.
Convulsions, tétanos.	Absents.
Arrêt du cœur.	Paralysie des centres bulbaires : respiratoires et circulatoires.
Excitation, puis paralysie des mouvements réflexes.	Paralysie des réflexes.

2° Doses :

Irrigation par une solution contenant 3 gr. % de NM pendant 15'.	Injection sous-cutanée de 4 mgr. pour un animal de 30 gr.

Ici cependant nous n'avons pas des conditions si semblables, en ce sens que pour nos expériences les effets s'obtiennent pendant les premières 15', tandis que les auteurs observent les phénomènes durant plusieurs heures.

Approfondir ces faits, rechercher quel produit toxique formé par la désintoxication de l'animal empêche après elle, celle du cœur, voilà la route que nous devons suivre ultérieurement, pour chercher la clef des phénomènes qui nous occupent.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

A. — Sur le domaine de l'intoxication et dans les conditions d'expérimentation, où nous nous sommes placés, nous avons déterminé les faits suivants :

La comparaison de l'influence sur un même organe, des trois corps étudiés : le NM, l'hyposulfite de sodium et les sulfocyanures de sodium, de même que la comparaison de l'influence de chacun de ces corps sur des organes différents, nous montre des particularités intéressantes.

1° Le NM diminue la fréquence, l'amplitude et le travail du cœur. La solution normale ramène celui-ci, mais incomplètement et cela d'autant plus que la dose de poison employée, a été plus élevée. L'arrêt du cœur se fait en diastole.

Au contraire, le sulfocyanure du sodium, abaisse aussi le travail, mais le retour sous l'action du liquide normal a été complet ou absent. Arrêt en systole.

L'hyposulfite possède une action favorable au travail pour les doses inférieures et défavorables pour les doses supérieures. Arrêt en diastole.

Vu les concentrations employées, nous devons admettre dans l'action toxique de ces divers corps une part : 1° chimique, propre au corps même; 2° Physique et résultant d'une pression osmotique supérieure à celle de la solution physiologique, la première dominant dans l'effet du nitrile, la seconde dans l'action du sulfocyanure, l'hyposulfite agissant par une combinaison plus égale des deux mécanismes.

2° Le NM fait disparaître les mouvements coordonnés spontanés, par exemple les efforts de la grenouille pour se détacher; cette disparition est amendée par le liquide normal. Le NM abolit les réflexes; cette abolition n'est pas amendée par le liquide normal; bien au contraire lorsque durant le passage du toxique celle-ci n'est pas encore effectuée, elle survient dans la suite.

L'intoxication — non semblable à celle qu'on obtient par l'injection hypodermique du même corps — consiste en augmentation, puis paralysie des mouvements spontanés coordonnés, production de convulsions ou d'un état tétanique pour de plus fortes doses; excitation puis paralysie des réflexes.

Le sulfocyanure et l'hyposulfite produisent des phénomènes sensiblement homologues : suppression des mouvements coordonnés, spontanés, convulsions, tétanos passagers, abolition des réflexes; ces phénomènes sont amendés par la solution normale.

—

Le sulfocyanure en injection hypodermique est sûrement mortel à la dose de 5 mmgr. par gr. d'animal, et produit une intoxication dont les symptômes sont tout différents de ceux obtenus par l'irrigation artérielle.

B. — Au point de vue de la désintoxication :

La solution d'hyposulfite, qui chez l'animal in toto était absolument inactive, désintoxique nettement des organes isolés.

Le cœur recommence à battre après l'administration d'une dose trois fois mortelle.

Les mouvements spontanés coordonnés de la grenouille reviennent après la dose deux fois mortelle.

La désintoxication des mouvements réflexes est nulle.

La désintoxication du cœur est d'autant moins parfaite que la dose est plus forte ou que l'arrêt est plus prolongé. Le cœur désintoxiqué présente vis-à-vis de l'hyposulfite une réaction différente de celle du cœur normal.

La désintoxication curative seule est possible. Le cœur in situ est indésintoxicable, parce que la désintoxication du reste de l'organisme provoque l'apparition dans le torrent circulatoire, centripède, d'une substance très toxique pour le cœur et non neutralisée par l'hyposulfite de sodium. Ce corps n'est pas le sulfocyanure de sodium.

SECONDE PARTIE

CHAPITRE I. — Cœur isolé

§ 1. Recherches sur le lapin

I. — Méthodes

Préliminaires. — Au cours de nos précédentes recherches nous avons expliqué pourquoi la grenouille n'est pas désintoxicable par l'hyposulfite lorsqu'elle a été empoisonnée par le nitrile malonique, contrairement à ce qui arrive chez les animaux à sang chaud. Nous avons dit qu'au cours des processus qui se passent entre ces corps et un tissu de l'animal, il naît dans les voies circulatoires un composé inconnu qui rend impossible chez l'animal in toto la désintoxication possible chez le cœur et les fonctions motrices coordonnées spontanées et qui n'est pas le sulfocyanure de sodium. Ce composé formé chez la grenouille est l'énigme de la question qui nous occupe : la différence des réactions qui se passent entre nos deux corps chimiques et d'une part, la cellule de la grenouille et d'autre part, celle du lapin.

Nous pouvons aborder son étude de nombreux côtés.

Il est une voie cependant qui de prime abord se montre plus intéressante qui nous permettra de faire des applications nombreuses de nos études antérieures, les comparaisons éloquentes avec les conclusions déjà obtenues, comparaisons entre deux mêmes organes d'animaux à conditions physiologiques différentes.

Nous n'hésitons pas un instant à la suivre, et à appliquer à un animal à sang chaud — le lapin — où la désintoxication in toto existe — le plan que nous avons suivi chez la grenouille.

Nous allons donc dans cette seconde partie, étudier le nitrile malonique et l'hyposulfite sur le cœur isolé et autres organes isolés du lapin.

Technique

La méthode la plus suivie pour isoler le cœur des mammifères, est incontestablement la méthode de LANGENDORFF, dont la description se trouve facilement. [1]

---

(1) R. HEINZ, Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. 12 Band, page 854.

Nous insisterons seulement sur quelques détails qui possèdent leur importance pratique. On introduit une canule dans le bout central d'une artère carotide et d'une veine jugulaire. Par la première on recueille le sang artériel jusqu'à ce que l'animal manifeste les symptomes d'anémie (respiration accélérée, convulsions). On cesse la saignée et on laisse affluer par la veine en évitant les bulles d'air et les corps étrangers une solution de RINGER à 37° et à une pression qui peut atteindre celle d'une colonne d'eau d'une hauteur de 30 à 40 cm. C'est pour avoir employé une pression trop peu élevée que nous avons échoué dans plusieurs expériences du commencement; car dans ce cas le liquide n'arrive dans l'oreillette droite, ventricule droit et à travers la circulation pulmonaire dans l'oreillette gauche, le ventricule gauche et l'aorte qu'avant d'être mélangé à du sang, celui-ci entre donc également dans les artères coronaires et s'y coagule. Tandis qu'avec une pression suffisante, le RINGER seul a accès à l'oreillette droite, aux artères coronaires.

Après quelques minutes on recommence la saignée, tout en maintenant l'irrigation du cœur par la veine : bientôt la solution de RINGER sort presque pure par la carotide.

C'est le moment d'exciser un plastron thoracique et de sectionner la veine cave inférieure : au moyen d'une pince de PÉAN, on saisit les deux troncs brachio — céphaliques — ce qui vaut mieux que la trachée —, on sectionne l'aorte au delà; on détache le cœur avec les poumons et le suspend par la pince, sans toucher jamais à la surface du muscle; l'opérateur remplit l'aorte de liquide et y enfonce une canule appropriée pendant qu'un aide établit la ligature sous les deux troncs retenus par la pince. On enlève les poumons et le péricarde.

Si ces opérations courtes d'ailleurs sont rapidement exécutées et si alors on place l'organe dans l'étuve à 37° — 38° et on y laisse affluer du sang défibriné dilué 10 fois de solution de RINGER — bien oxygénée, à pression de 6 — 10 cm Hg — et d'une température de 37 — 38°, on est à peu près sur que le cœur fonctionnera parfaitement.

Ces conditions sont réalisables, lorsqu'on place l'organe isolé dans l'étuve de LANGENDORFF. Le cœur se trouve dans une atmosphère humide et dont la chaleur est rendue constante par un thermorégulateur à Hg. Trois réservoirs contenant : la solution normale, la solution toxique, la solution désintoxicante peuvent être mis en communication, par un robinet à trois voies, avec la canule aortique. Ils sont plongés dans un bain à température constante et

dans les solutions barbotte un courant d'oxygène qui artérialise la solution et donne en même temps une pression égale, qu'on peut varier à volonté.

Les contractions en fréquence et en amplitude sont inscrites au moyen d'un fil dont l'extrémité communique avec un crochet en platine, introduit dans la pointe du ventricule gauche, autant que possible toujours à la même place. La canule aortique est immobilisée par un statif spécial.

Le fil dans les premières expériences a été mis en communication avec une aiguille inscriptrice dont la descente était assurée par un ressort métallique. Pour soulever cette aiguille inscrivant les battements, le cœur fait un travail négligeable et variable.

D'autre part dans la méthode décrite, le ventricule gauche ne lance pas de sang dans l'aorte, le débit est nul et conséquemment le travail aussi. On pourrait croire cependant que le ventricule de par sa force aspiratrice se remplit pendant la diastole d'air, qu'il comprime alors en une certaine mesure pendant la systole. Mais l'aspiration du cœur est surtout dûe in toto à la pression extérieure — intra-thoracique — négative à l'inspiration. Sur le cœur isolé où la pression extérieure est la pression barométrique, les parois relachées de la diastole n'exercent pas une aspiration bien prononcée. Chez la grenouille, nous avons trouvé une réaction différente du cœur suivant que l'organe travaillait ou non. C'est cependant autant que possible l'état physiologique de l'organe qu'il faudrait analyser et en entreprenant ces expériences, nous avions un vif désir de pouvoir mettre en regard des facteurs fréquence et amplitude, la fonction physiologique, le travail de l'organe — qui est le but de son existence. Une autre raison pour laquelle nous voulions tenir compte des changements du travail que fournit le cœur, est que nos expériences antérieures chez la grenouille ont été instituées dans cet ordre d'idées. Pour avoir des résultats comparables, il nous fallait placer les deux organes dans des situations semblables. C'est pourquoi nous avons cru devoir modifier cette partie de l'expérience, pour y substituer un moyen permettant d'évaluer approximativement le travail du cœur de lapin.

Activité de la force musculaire du cœur

L'isolement suivant la méthode de BOCK-HERING convient aux expériences qui portent sur le travail cardiaque, mais est moins adaptée lorsqu'on veut examiner l'influence d'une dose fixe d'un poison.

Nous pouvions appliquer au cœur préparé d'après la méthode LANGENDORFF, les idées de GOTTLIEB-MAGNUS (1) et introduire dans le ventricule gauche un ballon en caoutchouc pour le remplir de liquide. De la sorte nous pouvons mesurer un débit et une pression résultant des contractions ventriculaires. Cette méthode ne réalise pas encore les désidérata de l'expérimentateur, qui veut faire des recherches sur le travail normal; elle est d'ailleurs assez compliquée. Quant à nous, nous voulons avoir des résultats non sur la quantité *absolue* du travail cardiaque, mais sur les fluctuations qu'il présente à des moments différents et sous l'influence d'une substance chimique. Cette évaluation est toute *relative*, mais correspond à notre but. C'est pourquoi nous avons appliqué au cœur isolé un appareil très simple, le myographe ordinaire. Bien que ce dispositif soit loin d'être idéal, parce qu'il exerce une traction sur la pointe du cœur, traction qui est constante et mesure surtout les résultantes verticales des forces du cœur sans tenir compte des résultantes horizontales, il nous permet cependant de calculer d'une façon suffisante la fonction physiologique, et apprécier des détails d'une certaine importance.

Cette méthode a l'avantage de régulariser l'amplitude, puisque la résistance ne varie pas du commencement de la systole à la fin. On peut en variant les poids du plateau du myographe adapter le travail (2) extérieur du cœur.

Nous avons d'ailleurs fait une étude préliminaire de cette technique dans des expériences.

Si on suspend un cœur qui bat sans charge, un poids, on voit que :

1° Depuis 1 jusqu'à 10 grammes : la fréquence des contractions augmente, puis reste constante. L'amplitude diminue généralement ou ne change pas. Le travail augmente.

2° Sous l'influence des charges de plus de 10 grs : il y a une diminution de la fréquence.

---

(1) Rapporté par M. KOCHMANN : Experimentelle Beitrage zur Wirkung des Alkohols auf den Brutkreislauf des Menschen. *Arch. Inter. Pharm. et Théra.* XV, page 443.

(2) La signification que nous donnons ici au mot travail ne correspond pas au déplacement d'une résistence le long d'un chemin. Ce serait vrai si on considérait chaque systole en particulier, mais non lorsqu'on considère l'expérience dans son ensemble. Ce que nous entendons ici par travail c'est plutôt la mesure de l'activité de la force musculaire du cœur.

Généralement la contraction devient aussi moins ample pour atteindre bientôt une constante.

Le travail que le cœur réalise augmente de 10 à 20 grammes :

3° Au contraire des poids de 30 grs et 40 grs diminuent le travail qui de plus n'atteint pas une constante mais subit une baisse progressive; le cœur est incapable de soulever rythmiquement ces charges et se fatigue et s'épuise. Au contraire il fournit un optimum avec 20 grammes, quelquefois avec 10 grammes, optimum qu'il conserve ainsi de façon constante.

Ce sont ces poids là que nous avons généralement choisis pour charger le cœur.

1. — Recherches sur le nitrile malonique.

Dans nos recherches sur le cœur isolé de la grenouille, nous avons distingué dans l'influence nocive d'une substance trois degrés qui correspondent à des doses.

Légèrement toxiques;

Fortement toxiques et mortelles;

Mortelles.

Nous entendons par doses légèrement toxiques des doses qui modifient le travail du cœur; par doses fortement toxiques des doses supprimant les fonctions du cœur mais, permettant son retour par la solution normale; par doses mortelles les doses arrêtant définitivement le cœur.

La différence entre ces deux dernières doses consiste en l'influence du lavage avec la solution normale (une partie de sang défibriné pour 8 parties de RINGER), après l'administration du poison — lavage qui est efficace pour les doses considérées comme fortement toxiques et inefficace pour les doses considérées comme mortelles. La valeur de cette influence est d'autant plus grande que l'écart entre ces doses fortement toxiques et ces doses mortelles est plus grande. Elle est nulle quand elles se correspondent.

L'action de la seconde dose in toto — où le lavage n'intervient pas est celle de la troisième dose sur les organes isolés.

Par notre technique artificielle nous déplaçons donc la dose mortelle in vitro. La valeur de la solution normale qui est en somme ce que nous pourrions appeler un « *coefficient de lavage* », est un facteur qui n'intervient pas dans les phénomènes habituels de l'intoxication in toto. Elle pourrait être exprimée par le rapport

$$\frac{D_3 - D_2}{D_2} = C.$$

D_3 étant la dose définitivement mortelle malgré tout lavage.
D_2 la dose mortelle en l'absence du lavage.
D_1 la dose simplement toxique.
C le cœfficient de lavage.

Dans ce cas C est égal à o lorsque D_3 est égal à D_2. Quand C a une valeur de I l'influence de la solution normale existe encore jusqu'à une dose mortelle double de la dose fortement toxique, dont l'influence est la même qu'une dose mortelle in toto.

Le cœfficient de lavage peut ainsi être déterminé dans son rapport avec la dose fortement toxique.

Ce facteur se prêtera plus loin à des considérations intéressantes.

Comme pour le cœur de grenouille, nous avons envisagé :
1° La concentration de la solution à analyser et
2° La durée de son action.

Eu égard à la sensibilité beaucoup plus grande des tissus des animaux à sang chaud, nous avons choisi comme durée d'irrigation avec le poison 5 minutes.

Après cinq minutes d'irrigation avec une dose de nitrile malonique de :

3 pour °/oo nous constatons de faire de contractions du ventr. gauche (v. Exp. 15).
5 » °/oo » l'arrêt (v. Exp. 16).
7 » °/oo » l'arrêt se produit après 4 minutes (v. Ex. 17).
8 » °/oo » » » » 5 » (v. Ex. 18;
9 » °/oo » » » » 4 » (v. Ex. 19).
10 » °/oo » » » » 3 »

La dose toxique a donc comme limite supérieure 3 pour °/oo n.m.; 5 pour °/oo et plus sont des doses fortement toxiques.

Symptomatologie

La dose toxique diminue progressivement l'amplitude et la fréquence. Les doses fortement toxiques de même. Cependant chez celles-ci cette période de diminution est précédée d'une augmentation de fréquence qui dépasse la normale et d'une diminution puis augmentation de l'amplitude.

Ces phénomènes ne diffèrent pas sensiblement par la nécessité pour le cœur de faire un effort. La force du cœur diminue progressement jusqu'à ce qu'elle devienne à peu près nulle.

L'arrêt du cœur de lapin présente des particularités curieuses.

Il peut se produire par une baisse progressive et insensible de la fréquence et amplitude.

Ou bien à un moment donné, brusquement le cœur se contracte d'une façon moins fréquente; l'amplitude diminue progressivement.

Ou encore les contractions cessent rapidement par une diminution de la fréquence et de l'amplitude; mais après une phase de repos, le cœur présente les contractions allongées qui diminuent de nouveau l'amplitude mais dont la fréquence est toujours grande, jusqu'à un nouvel arrêt; il peut se présenter ainsi plusieurs séries de ces contractions fréquentes succédant à de longs repos en systole; finalement ce dernier état se maintient, il y a parfois des irrégularités qui consistent en une systole retardée après 5, 4, 3 et 2 contractions normales.

Le cœur s'arrête donc en systole. La pointe écrivant sur le kymographe correspond alors au sommet des contractions mais ce qui n'est pas négligeable, c'est que même le tracé final entièrement s'élève, et que, après l'arrêt, la pointe s'élève encore notablement. Nous avons éliminé tout facteur indépendant du cœur et pouvons être convaincus que cette inscription est due à une rétraction de l'organe, qui devient pâle, complètement exsangue et dont le volume diminue. Sa consistance aussi augmente.

Influence de la solution normale

Après 5 minutes d'irrigation avec :

5 pour °/₀₀ la solution normale ramène de faibles battements au bout de 10 minutes

7 » °/₀₀ » » » » » 9 »

8 » °/₀₀ les contractions sont irrégulières.

9 » °/₀₀ le cœur reste arrêté.

La dose définitivement mortelle est donc de 9 pour °/₀₀. La dose fortement toxique est de 5 pour °/₀₀. En appliquant notre formule de tantôt, nous obtenons $\frac{D_3 - D_2}{D_2} = C$ c'est-à-dire 9 — 5 : 5 est égal à 4/5. Le coefficient de lavage est donc 4/5 de la dose fortement toxique. Nous parvenons donc par le lavage avec la solution normale à ramener la fonction dans un cœur arrêté par une dose qui dépasse de 4/5 la dose fortement toxique.

Après la dose toxique 3 pour °/₀₀, les battements augmentent par la solution normale en amplitude et en fréquence jusqu'à un état constant et régulier.

Pour les doses fortement toxiques, les contractions augmentent

aussi en amplitude et fréquence, mais n'atteignent jamais un degré élevé. De plus après une amélioration passagère, les contractions deviennent faibles, presque imperceptibles. Le raccourcissement que le cœur avait subi, persiste généralement.

D. — Action de l'hyposulfite

L'action de doses croissantes d'hyposulfite de sodium (non cristallisé), sur le cœur isolé du lapin et l'influence consécutive du liquide normal après les premières cinq minutes, est des plus compliquée et des plus curieuse.

Nous avons appliqué des doses depuis un °/°° jusque 70 °/°°, au cœur soumis généralement à une résistance extérieure et libre dans trois autres expériences.

L'idée de soumettre le cœur à une technique qui puisse nous permettre d'évaluer son activité, nous est venue au moment où nous entreprenions ces expériences-ci. Nous nous demandions en effet si, comme sur le cœur de grenouille, l'hyposulfite aurait aussi élevé l'énergie cardiaque :

Les recherches nous ont montré que :

Après 5 minutes	1 °/₀₀	abaisse le travail de		100 à 66
	2 1/2 °/₀₀	"	"	100 à 25 en moyennne.
	20 °/₀₀	"	"	100 à une faible quantité
	40 °/₀₀	"	"	100 à 1
	50 °/₀₀	"	"	100 à 4
	60 °/₀₀	"	"	100 à 2

Après 3 minutes d'une solution à 70 °/°° le cœur s'arrête à la troisième minute.

La dose fortement toxique est donc 7 %. De 1 °/°° à 7 % nous trouvons des doses faiblement toxiques, mais aucune de ces doses n'est favorable au travail.

Pour les faibles doses, la solution normale relève le travail mais fort peu. Pour 2, 1/2 °/°° au contraire le travail baisse encore de 25 jusque environ 20 après 5 minutes.

Pour les fortes doses son action n'est pas plus efficace; non seulement elle n'améliore pas la situation du cœur, mais l'action toxique de la première solution semble continuer.

Pour	2 °/₀,	le cœur s'arrête	après	16	minutes ou	11	minutes	de sol. no
"	4 °/₀,	"	"	12	"	7	"	"
"	5 °/₀,	"	"	11	"	6	"	"
"	5 °/₀,	"	"	8	"	3	"	"
"	7 °/₀,	l'arrêt à 3 minutes persiste.						

La dose mortelle n'est donc pas supérieure à 7 %. Au contraire elle s'abaisse jusque 2 %. Ceci constitue donc une dose définitivement mortelle. Le calcul du coefficient de lavage nous donnerait 2 — 7 sur 7 = 5/7. Le coefficient de lavage équivaudrait donc à moins 5/7. Nous aurions un cœfficient négatif, expression d'une influence nocive par la solution normale.

Ceci n'est évidemment pas réel, mais nous montre que le mécanisme de l'intoxication diffère par un ou plusieurs de ces facteurs (différence de fixation, d'absorption, des lésions produites ?) de celui des intoxications où le coefficient est positif.

Examinons les modifications que produit l'hyposulfite. Il provoque une diminution de la fréquence, de l'amplitude, conséquemment du travail du cœur. Cette diminution est régulière pour les doses de 1 °/°° à 10 °/°°. La solution normale améliore dans une faible mesure cette chute; le travail ne revient jamais à son taux normal, mais néanmoins se maintient constant dans certaines limites.

Pour les doses supérieures de 2 à 7 % l'interprétation des tracés est moins facile.

La fréquence diminue, le travail aussi. L'amplitude aussitôt que le liquide toxique arrive au cœur tombe. Mais alors intervient un troisième élément, que nous avons déjà entrevu plus haut. Le cœur subit sous l'influence de l'hyposulfite un allongement, (qui résulte peut-être d'un changement dans sa tonicité).

Pour des doses de 2, 4, 5, 6 %, après la première chute de l'amplitude, nous voyons simultanément les contractions devenir plus amples, le relâchement diastolique plus prononcé, la systole d'abord complète devient incomplète. Ceci produit une augmentation de l'amplitude, suivie progressivement d'une diminution. Sur l'inscription du kymographe, tout le tracé de la sorte descend, à tel point que nous sommes obligés de le relever au moyen d'un tour de vis pour empêcher qu'il n'empiète sur l'inscription des secondes.

Avec la solution normale, pour les doses de 2 à 4 % cette variation cesse, elle établit une démarcation entre le phénomène précédent et un autre inverse qui consiste dans le raccourcissement du ventricule. L'amplitude diminue, la fréquence varie peu, le travail diminue toujours. Mais à ce moment ce n'est plus la systole qui est incomplète, au contraire, celle-ci devient plus complète, le relâchement diastolique est moins étendu et finalement nous avons une série de contractions plus fréquentes plus serrées, moins amples, qui nous conduisent à l'arrêt du cœur en systole. Le tracé est élevé. Le ventricule est petit et dur.

On peut se demander si ce second phénomène est dû à la solution normale. On peut croire que oui car pour 5 %, la période d'allongement n'est achevée qu'à la septième minute, après quoi il y a de nouveau un raccourcissement, diminution de l'amplitude et diminution du travail.

Tandis que après 6 %, le cœur s'arrête en diastole, dans la phase d'allongement, après trois minutes de solution normale, après quelques systoles, d'abord plus amples, puis diminuant et de moins en moins fréquentes, le relâchement diastolique se prononçant toujours, pour la dose de 7 %, nous avons simplement une diminution rapide de l'amplitude et de la fréquence, avec arrêt en diastole en 3 minutes, que la solution normale d'ailleurs ne transforme pas.

Nos expériences nous ont conduit à étudier comment un cœur isolé de lapin s'arrête. Nous assistons à des phénomènes différents suivant le toxique employé, phénomènes bien curieux, mais dont le mécanisme est encore bien obscur. Parmi eux il y a surtout à citer cette variation de longueur de la fibre cardiaque, qui peut dépendre de divers facteurs : tonicité, élasticité, changement de volume par action purement physique, etc. et encore un certain rapport que cette variation de la longueur de la fibre cardiaque possède avec la contraction cardiaque.

Aussi nous avons le vif désir de les expérimenter plus à fond. Mais avant, maintenant que nous connaissons la dose mortelle du N.M., et l'action de l'hyposulfite nous allons mettre à profit ces notions qui nous étaient nécessaires, et continuer l'étude de notre question principale : la désintoxication du n.m. sur le cœur du lapin.

c. — **Action de l'hyposulfite vis-à-vis du N.M.**

A. — Irrigation pendant 5 minutes d'hyposulfite de sodium ultérieure à l'irrigation pendant 5 minutes de N.M.

Pour examiner l'action curative de l'hyposulfite sur un cœur intoxiqué par le N.M., nous avons institué une première expérience, dans les conditions les plus favorables, que nous avons indiquées dans le chapitre traitant la même question sur le cœur de grenouille : c'est-à-dire en mettant en présence des solutions équimoléculaires. Nous avons vu, que là, elles étaient inapplicables. Ici la dose mortelle est moins élevée, et nous pouvons faire agir les deux substances suivant ce rapport moléculaire : 9 ‰ de N.M. et 34 ‰ d'hyposulfite sec.

Notre étonnement a été grand, lorsque nous avons constaté que le résultat est complètement négatif et que la solution désintoxicante

n'est pas plus efficace que la solution normale, pour ramener les battements cardiaques. Cette première conclusion méritait certes une plus ample confirmation. Nous avons institué une série d'expériences en explorant spécialement certains côtés de la question :

1° Variation de la dose d'hyposulfite :

Et d'abord : peut-être, nous sommes nous dit, la solution hyposulfitée est-elle trop nuisible par elle-même ?

Essayons les doses moindres : 10 °/°° — 2,5 °/°°.

La dose à 10 °/°° de N.M. n'est nullement amendée par une solution d'hyposulfite à 10 °/°°, à 2,5 °/°° circulant dans le cœur 5 minutes après le commencement de l'intoxication.

B. — Action préventive de l'hyposulfite.

Nous avons recherché l'action préventive de l'hyposulfite en irrigant le cœur avec une solution fortement hyposulfitée : 5 % (Exp. 36) suivie d'une dose de 1 % de N.M.

Le N.M. produit le raccourcissement du cœur caractéristique avec diminution de l'amplitude, augmentation de la fréquence, avant d'arrêter le cœur à la troisième minute. Le cœur s'allonge par la solution normale; l'hyposulfite administré encore à ce moment ne produit aucun effet.

Une plus faible dose d'hyposulfite : 2,5 °/°° (Exp. 37, 5 °/°° ne combat pas préventivement le N.M. à 9 °/°°; celui-ci réalise dans le cœur ses effets propres : augmentation de l'amplitude et de la fréquence, repos, puis le cœur recommence, mais l'amplitude et la fréquence diminuent progressivement jusqu'à ce que le cœur s'arrête après 6 minutes.

Si nous résumons l'expérience avec deux et demi °/°° d'hyposulfite, puis 1,80 % de N.M., nous obtenons : par le N.M. brusque augmentation de l'amplitude et de la fréquence, puis arrêt en trois minutes, que la solution normale maintient.

2° Pour être convaincus que la désintoxication sur le cœur isolé du lapin — expérimenté dans les conditions sus-dites — fait complètement défaut, nous avons l'expérience 32.

5 minutes de solution à 2,5 °/°° d'hyposulfite.

Après, solution de N.M. à 1 % : arrêt en trois minutes.

Immédiatement après cet arrêt, nous administrons de nouveau la solution d'hyposulfite, malgré laquelle le cœur reste immobile.

CONCLUSIONS.

La désintoxication curative et préventive n'existe pas sur le cœur isolé du lapin; qu'on emploie, après ou avant la dose mortelle de N.M., des doses faibles ou fortes d'hyposulfite, qu'on amène même celui-ci immédiatement après l'arrêt du cœur, dans aucune circonstance, on ne peut rappeler les battements cardiaques.

Notons en passant que ceci tend déjà à prouver que le N.M. ne tue pas le lapin en agissant sur le cœur.

a. — Action du sulfocyanure de sodium.

Nous avons de bonnes raisons pour démontrer d'une façon irrécusable, que la désintoxication du N.M. par l'hyposulfite est nulle sur le cœur isolé du lapin, dans nos conditions d'expérience. Ce résultat doit nous étonner d'autant plus que chez l'animal in toto — le même dont nous avons isolé le cœur — l'action curative s'exerce jusqu'à 9 fois la dose mortelle.

La production du SCNNa chez cet animal est bien démontrée; chez la grenouille ce corps n'est pas coupable de la défaillance de l'hyposulfite.

On peut se demander un instant si par sa formation dans le cœur isolé de lapin, il n'arrête et ne contrarie pas les processus qui neutralisent le N.M. Quoique nous ayons déjà de sérieuses raisons pour croire que non, nous avons cependant fait quelques applications de ce corps au cœur isolé de lapin, suivant en cela le plan général de ces études.

Si la molécule du SCNNa est isotoxique à la molécule de N.M. une dose de 15 °/°° doit être mortelle. Nous avons essayé trois et 4 % et obtenu le résultat que voici : (Exp. 39, 40).

L'arrivée de la solution à 3 % et 4 %, provoque un brusque ralentissement; puis le cœur s'accélère et bat plus vite que normalement, pour se ralentir de nouveau et s'arrêter après 5 minutes, 3 minutes.

L'amplitude aussi tombe d'une manière brusque; pour 3 % elle se relève faiblement, pour diminuer aussitôt jusqu'à l'arrêt.

Le travail baisse donc aussi.

Par la solution à 4 % le cœur se raccourçit.

La solution normale produit ici un phénomène analogue à celui qu'elle provoque après les hautes doses d'hyposulfite :

Les systoles reprennent d'abord lentes et amples, puis progres-

sivement le cœur se raccourcit, l'amplitude diminue, la fréquence de même après une légère accélération, jusqu'à ce que le ventricule gauche s'arrête en systole. Le ventricule droit s'arrête toujours un peu plus tard.

La dose mortelle en 5 minutes est donc plus élevée que 4 %. Le coefficient de lavage est négatif.

Ceci montre que nos prévisions se réalisent et que le sulfocyanure n'est pas la cause de ce que la désintoxication soit impossible.

E. — **Considérations générales.**

Au cours de nos recherches précédentes, nous avons examiné différentes substances et rapidement indiqué les symptômes de l'intoxication qu'elles provoquent. Revenons ici quelques instants sur ces phénomènes pour faire ressortir certains faits d'un haut intérêt.

Et d'abord mentionnons une expérience, que nous avons faite pour nous orienter quelque peu sur l'influence d'une solution hypertonique sur le cœur isolé de lapin, et où nous avons fait agir sur celui-ci une solution normale additionnée de 6 % de chlorure de sodium, pendant 5 minutes.

Dans les conditions normales, fréquence 23 en 10'', amplitude 5 mm.

Par le chlorure il se produit une chute brusque de la fréquence et de l'amplitude, qui ne va pas jusqu'à l'arrêt; après laquelle les contractions augmentent en fréquence jusque 28, et ampl. 4 mm.

Ceci constitue un stade maximal des battements; dans la suite il se produit une chute progressive et lente.

La fréquence est

21	—	l'ampl.	2 m/m	après	2	minutes	de la	solution	hyp.
14	—	"	2 m/m	"	4	"	"	"	"
10	—	"	1,5 m/m	"	5	"	"	"	"

Pendant cette période, le cœur ne se raccourcit pas.

Pendant que la solution normale irrigue le cœur, les phénomènes continuent leur marche et toute contraction s'arrête définitivement après sept minutes ou deux minutes d'irrigation normale.

La seule modification que nous voyons survenir est un allongement prononcé du cœur qui s'arrête en diastole.

6 % de chlorure de sodium est donc une dose mortelle non après 5 minutes, mais après 7 minutes. Le cœfficient de lavage est négatif.

Le temps nous a fait défaut pour examiner d'une manière appro-

fondie, l'influence de l'hypertonie sur le cœur isolé de lapin. Cette expérience peut toutefois nous servir de base pour interpréter les symptômes d'intoxication produits par d'autres substances.

L'inscription des battements d'un cœur soumis à l'influence du SCN de sodium est identique à celle produite par le chlorure de sodium. Même ressemblance pour le cœfficient de lavage.

Différence : arrêt en diastole pour le chlorure de sodium.
arrêt en systole pour le SCN de sodium.

Raccourcissement par le sulfocyanure, qui n'existe pas pour le chlorure.

L'opinion, qui a pour elle la plus grande part de vraisemblance est que le chlorure de sodium agit par hypertonie, dans l'expérience que nous venons de citer. Nous rappelons ici des recherches que De Moor a faites dans ce même ordre d'idées sur des organes morts, recherches sur lesquelles nous revenons plus loin.

Dans l'influence du SCN de sodium, nous distinguons donc une part de l'intoxication, qui revient à l'hypertonie de la solution; une autre part repose sur un mécanisme différent, d'ordre probablement chimique.

Si nous étions certains, que les solutions équimoléculaires de ces deux produits sont isotoniques — ce que nous vérifierons plus tard — nous pourrions dire que dans l'arrêt produit en 8 minutes par une solution de 4 % de SCN de sodium — équimoléculaire à une solution de chlorure de sodium d'environ 3 %, — le facteur hypertonique a la valeur de la moitié de la dose de chlorure de sodium qui arrête le cœur environ après le même laps de temps.

Le second facteur remplace la seconde moitié, en même temps qu'il introduit certaines différences, notamment l'arrêt en diastole.

Ce raisonnement pourra peut-être conduire à l'expression quantitative de la valeur, que prennent différents mécanismes dans l'intoxication.

Hyposulfite

De même que pour le chlorure de sodium, une dose de 6 % d'hyposulfite (équimoléculaire à environ 2 % de chlorure de sodium), produit l'arrêt en diastole en 8 minutes; allongement pendant l'irrigation normale, cœfficient de lavage négatif, courbes analogues.

Ce corps est défavorable aussi par deux mécanismes :

1° L'hypertonie de ses solutions.

2° Une action spéciale, nocive, qui a comme caractéristique d'allonger le cœur, augmenter puis diminuer l'amplitude, diminuer

la fréquence; la solution normale a, vis-à-vis d'un cœur arrêté par l'hyposulfite, une façon spéciale de se comporter, que nous n'interprêterons pas encore de peur de nous aventurer trop loin dans la combinaison de mécanismes aussi compliqués.

Nitrile

Le nitrile a des propriétés caractéristiques : il produit une augmentation spéciale de la fréquence au début, raccourcissement du cœur comme pour le sulfocyanure; l'arrêt du cœur présente des particularités curieuses; le cœfficient de lavage est positif.

Ces propriétés nous démontrent la prépondérance du facteur inhérant à la molécule même, facteur qui aurait comme spécificité :

A. — Le raccourcissement du cœur.

B. — Son arrêt en systole, en quoi il diffère de l'action de la partie spécifique de l'hyposulfite; — nous ne pouvons nous empêcher de mettre en parallèle à ce propos, l'action du N.M. et du SCNNa;

C. — L'influence avantageuse de la solution normale.

§ 2. — Chien.

Après avoir essayé différentes combinaisons sur le cœur isolé du lapin, et avoir constaté que toutes donnaient les mêmes résultats négatifs, nous avons cherché une plus ample confirmation de ce fait — la désintoxication négative — chez un autre animal à sang chaud : le chien. Celui-ci se comporte in toto, à peu près de la même façon que le lapin.

Est-ce que le cœur isolé du chien est aussi indésintoxicable par l'hyposulfite, lorsqu'il a été intoxiqué par le NM. ?

La dose mortelle du N.M. est plus élevée, mais l'action est la même : diminution de la fréquence, augmentation passagère de l'amplitude avant la diminution de celle-ci et l'arrêt du cœur en systole.

L'hyposulfite aussi produit les mêmes effets.

L'action désintoxicante est impossible sur le cœur de lapin, comme sur le cœur du chien; elle ne réussit ni d'une façon curative, ni d'une façon préventive, ni par de petites doses, ni par de fortes doses.

Le cœur des animaux à sang chaud, isolé suivant la méthode de LANGENDORFF, après qu'il a été arrêté par le N.M., ne se laisse pas désintoxiquer par l'hyposulfite de sodium.

Considérations générales

Divers auteurs ont étudié l'intoxication par les N. et leur désintoxication par l'hyposulfite, sur la grenouille et le lapin in toto; nous avons entrepris les mêmes recherches, avec le nitrile malonique sur des organes isolés des mêmes animaux et notamment le cœur et le système nerveux.

Nous croyons utile d'appeler l'attention sur les considérations suivantes : quand on parvient à désintoxiquer un animal in toto, celui-ci survit à l'expérience; l'organe isolé, au contraire, à la suite d'une expérience de cet ordre, dont l'issue est favorable au point de vue de la désintoxication, n'en demeure pas moins voué à la mort à brève échéance.

Quand on intoxique un animal in toto, on se borne à rechercher avant tout la dose mortelle absolue, sans s'inquièter en ordre principal du laps de temps, au bout duquel cette dose produit des effets toxiques et tue. Comme il est difficile de conserver en vie un organe isolé, au delà d'une limite de temps assez restreinte, nous sommes obligés pour ainsi dire de tenir grandement compte ici, du temps au bout duquel agit et tue un poison déterminé. Dans cet ordre d'expériences (organe isolé) nous mettons donc au premier plan, un facteur dont les expérimentateurs n'ont pas coutume de faire aussi grand état dans les expériences in toto. Pour arriver à des conclusions comparables entr'elles, nous avons fixé (en tenant compte de la durée de survie du cœur isolé non intoxiqué) et adopté une limite de temps uniforme : 15 minutes pour le cœur isolé de la grenouille, 5 minutes pour celui du mammifère. C'est dans ces conditions d'expérience que nous avons constaté la nécessité d'employer sur l'organe isolé des doses différentes de la dose toxique in toto, afin d'arriver à observer des phénomènes d'intoxication dans les limites de temps qui nous étaient imposées. Exemple : le N.M. pour le chien in toto est mortel pour les phénomènes nerveux lorsqu'il est injecté à la dose de 6, 5 mgr. par kgr. d'animal.

Pour obtenir la dose mortelle sur la tête isolée en 15 minutes nous devons injecter 70 mgr. par kilogramme.

La nécessité même de faire agir les principes chimiques plus vite qu'in toto, entraînant l'emploi d'une dose plus grande, on comprend que le mécanisme d'intoxication d'une même substance peut varier dans les deux conditions de recherches.

Exemple : par les hautes concentrations de sels inorganiques comme le chlorure de sodium et l'hyposulfite, on introduit dans l'intoxication un mécanisme d'ordre physique : l'hypertonie des solutions.

Dans l'organisme in toto, la présence des autres organes en communication avec le torrent circulatoire, peut d'une part éliminer un facteur et d'autre part introduire un nouveau facteur dans les processus de l'intoxication. Pour fournir un exemple de ceci, nous pouvons encore citer l'hypertonie. Ainsi que nous l'avons démontré dans une thèse, l'injection de solutions hypertoniques in toto n'a qu'une faible influence, parce que divers organes tels que le foie, le rein, les muscles, rétablissent l'équilibre tonique des humeurs par deux processus : absorption des sels injectés, déshydratation des tissus de ces organes.

Voilà trois considérations qui se dégagent de nos travaux et que tout expérimentateur sur organes isolés doit avoir en vue.

Récapitulons à présent brièvement nos résultats dans les tableaux synoptiques suivants, où nous les mettons en regard des résultats fournis par les études de l'animal in toto.

Dose mortelle (1) du Nitrile Malonique.

	Grenouille	*Lapin*	*Chien*
1° In toto :	95 mgr. par kg. d'animal, environ en 20 h. injection hypodermique ou intraveineuse.	6-7 mgr. p. kg. env. en 30' à 60, inj. hypodermique.	6,5 mgr. p. kg. env. en 4 h.
2° Cœur isolé :	1 gr °/₀ — 15' 2 gr °/₀ — 5' Irrig. artérielle avec la méthode Jacoby.	0,50 g. °/₀ — 5' Irr. art. avec la méth. Langendorff.	1° dose supérieure à celle du lapin. Méthode Langendorff. 2° Cœur dans le tronc décapité : inj. dans la v. jugul de : $\frac{80 \text{ mgr}}{\text{kg.}}$ après plus de 2 h.
3° Système nerveux isolé : A. Mouvements spontanés coordonnés. B. réflexes :	Irrig. artérielle. 0,40 °/₀ — 15' Spinaux 2 °/₀ — (30') Spinaux 3 °/₀ — 15'		Inj. intraveineuse à l'animal transfuseur, de : Cornéen $\frac{60 \text{ mgr.}}{\text{kg}}$ 15'

(1) C'est-à-dire in toto ; c'est la dose correspondant à D_2 des organes isolés, c.-à-d. : supprimant la fonction de l'organe, mais permettant son retour par la solution normale

Action de l'Hyposulfite de Sodium.

	Grenouille	*Lapin*	*Chien*
		Doses mortelles : D_2	
1° In toto		Inoffensif après l'injec- de 4 gr.	
2° Cœur isolé :	2,8–3,2 % — 15' 3,2 % — 8'	6 % — 8' 7 % — 5'	
3° Système nerveux :			
A. Mouvem spont. coord.	2,5 % — 8'		
B. réflexes.	5,1 % — 13'		

Action du Sulfocyanure de Sodium.

		Doses mortelles.	
1° In toto :	$\frac{240 \text{ mgr.}}{\text{kg.}}$ est sûrement mortel	peu toxique.	
2° Cœur isolé :	3,-4 % — 15' 4 % — 8'	4 % — 3'	
3° Système nerveux :			
A. Mouvem. spont. coord.	1 % — 6'		
B. réflexes.	3–4 % — 4'		

Action du Chlorure de Sodium.

		Doses mortelles.	
1° In toto :	—	—	
2° Cœur isolé :	6 % — immédiat.	6 % en moins de 7'	

Coefficients de lavage.

In toto :	Absent.	Absent.	Absent.
	Nitrile Malonique		
1° Cœur isolé :	$\frac{3}{5} D_2$	$\frac{4}{5} D_2$	
2° Syst. nerveux :			
A. Mouvem. spont. coord.	$\frac{1}{2} D_2$		
B. réflexes.	$-\frac{1}{3} D_2$		+ Quantité non encore connue.

Hyposulfite de Sodium.

1° Cœur isolé :	+	$-\frac{5}{7} D_2$	
2° Syst. nerveux :			
A	+		
B	—		

Sulfocyanure de Sodium.

1° Cœur isolé :	+ mais faible	—	
2° Syst. nerveux :			
A	+		
B	—		

Chlorure de Sodium.

1° Cœur isolé :		—	
2° Syst. nerveux :			
A			
B			

Tableau de la Désintoxication.

1° In toto :	négative	posit. jusque 9 fois D_2	— 9 fois D_2
2° Cœur isolé :	+ 3 fois D_2	négat.	+
3° Syst nerveux :			
A. Mouvem spont coordonnés.	+ 2 fois D_2		
B. Réflexes.	—		

Action du chlorure ce sodium

Sous l'influence d'une solution de 6 % de chlorure de sodium, le cœur de grenouille s'arrête beaucoup plus vite que le cœur de lapin, celui-ci est donc moins sensible à l'hypertonie. Comme nous le disions déjà, ce facteur physique ne compte guère in toto. Une autre particularité de ces intoxications d'un ordre spécial consiste en l'influence de la solution normale; le coefficient de lavage est négatif sur le cœur isolé du lapin et semble positif sur celui de la grenouille si l'on analyse l'influence de l'hyposulfite et du SCNNa. Ici cependant il est faible, mais si au lieu de considérer tout simplement l'existence de l'arrêt ou non du cœur, on considère l'influence de la solution normale par rapport à la quantité de travail, nous constatons

comme nous l'avons déjà dit, que la solution normale ramène beaucoup ou rien.

Action du N.M.

A. — Organes isolés. — La sensibilité est renversée quand il s'agit du N.M.; le cœur de lapin est arrêté en 5 minutes par un demi pour cent, le cœur de grenouille par deux pour cent.

Vis-à-vis du même nitrile, les réflexes de la grenouille sont moins sensibles que son cœur; les réflexes du lapin sont plus sensibles que son cœur. Les réflexes du lapin sont plus sensibles au nitrile que les réflexes de la grenouille.

Dans l'action du N.M. nous avons retrouvé surtout son action chimique sur tous les tissus examinés. Ce facteur rentre dans le domaine des intoxications in toto. Nous comprenons ainsi pourquoi la dose mortelle chez le lapin est moindre que chez la grenouille. La grenouille meurt par l'injection de 93 mgr. par kgr. Le lapin meurt déjà par 7 mgr. par kgr. Remarquons cependant que le cœur de grenouille s'arrête en 5 minutes par une concentration de 2 %. Celui du lapin en 5 minutes, par une concentration de 1/2 %.

Si l'on tenait compte de la proportion sur l'animal in toto, et dans l'hypothèse que la mort des animaux survient suivant le même mécanisme, on pourrait s'attendre à voir succomber le cœur de lapin par une dose de 15 centgr. %, soit une dose trois fois moindre. On pourrait en conclure que le cœur de lapin proportionnellement aux autres tissus du même animal serait plus résistant que celui de la grenouille par rapport aux autres tissus du même animal. Quoique la conclusion soit juste, comme nous l'avons démontré, le raisonnement pêche par sa base, l'hypothèse est fausse. Ceci nous permet de dire quelques mots, du mécanisme de l'intoxication par le N.M. in toto.

B. — Animal in toto. — Ce mécanisme diffère suivant qu'on envisage le lapin ou la grenouille. Chez celle-ci le N.M. provoque la paralysie des centres cérébraux, puis des centres bulbaires (centres respiratoires). HEYMANS et MASOIN disent à ce propos (page 109, II) : « L'ordre de succession de la paralysie dans les différents centres du système cérébrospinal nous paraît donc être le suivant : d'abord paralysie des centres cérébraux (des centres moteurs et coordinateurs), ensuite paralysie des centres bulbaires, respiratoire d'abord et circulatoire ensuite, enfin paralysie des centres réflexes ».

Nos expériences sur le cœur isolé prouvent que cet organe n'a

pas besoin du centre circulatoire pour battre : la paralysie de ce centre n'entraîne donc pas l'arrêt du cœur. Celui-ci se produit chez la grenouille par une lésion dans les tissus mêmes du cœur, nerveuses ou musculaires.

L'arrêt de la fonction respiratoire n'arrête pas les battements cardiaques et ceux-ci ne sont pas immédiatement nécessaires aux fonctions réflexes, mais, si la dose est suffisante, celles-ci disparaissent aussi en dernier lieu.

Chez les mammifères (lapin, chien) au contraire, les organes de par leur grande différenciation et perfectionnement sont plus solidaires les uns des autres. Le cœur ne survit pas longtemps à l'arrêt de la respiration. Mais, nous devons encore le faire remarquer, c'est uniquement par elle, et non par le centre circulatoire qu'il a besoin du bulbe pour battre. La meilleure preuve de cette assertion est qu'il maintient ses battements et la pression artérielle, lorsqu'il n'a plus de rapports avec les centres bulbaires.

Il existe entre les muscles respiratoires et le muscle cardiaque des mammifères, (lapin, chien,) une différence fondamentale.

Les premiers dépendent étroitement de leur centre bulbaire ; cette dépendance pour le second n'est pas une question fonctionnelle, vitale.

Exemple : — le tronc isolé. — Sur le tronc d'un lapin ou d'un chien décapité, lorsque l'on pratique la respiration artificielle, le cœur continue à battre, et l'on peut injecter dans les veines de ce tronc une dose de N.M. qui supprimera les fonctions réflexes en 15' minutes et n'arrêtera pas le cœur après une heure et demie — deux heures. Ceci démontre que le maintient des battements cardiaques dépend surtout de l'intégrité du centre respiratoire, la respiration artificielle seule étant capable de les maintenir lorsque la connexion entre le cœur et le centre respiratoire se trouve abolie. (Il s'agit ici de doses de N.M. arrêtant les fonctions cérébrales et réflexes mais insuffisantes pour agir sur les centres nerveux intracardiaques ou le muscle cardiaque lui-même).

Le N.M. paralyse donc les fonctions cérébrales et les fonctions coordinatrices du lapin. Chez l'animal in toto il s'attaque ensuite à la respiration et l'arrêt de celle-ci entraîne la disparition des battements cardiaques et autres manifestations vitales, — par le mécanisme de l'asphyxie. (Le réflexe palpébral disparaît avec les fonctions cérébrales et bulbaires, contrairement à celui de la grenouille qui persiste après les mouvements spontanés et coordonnés.)

A l'état isolé au contraire, où nous soumettons à l'action du N.M. un cœur isolé (par la décapitation), en évitant l'asphyxie par la respiration artificielle, le cœur ne succombe qu'à une dose beaucoup plus élevée.

YERNAUX NESTOR a démontré que lorsque chez le lapin intoxiqué par la digitale on pratique la respiration artificielle, le pouls digitalique disparaît aussitôt. Lorsque le cœur s'arrête sous l'influence de ce poison, la respiration artificielle parvient encore après un temps appréciable à ranimer les mouvements cardiaques. La digitale est donc surtout un poison du centre respiratoire et il nous paraît intéressant de mettre ces expériences en parallèle avec les nôtres.

Il est possible que des expériences ultérieures démontrent la même chose pour nombre d'autres poisons, actuellement considérés comme agissant directement sur le cœur ou ses centres.

Nous avons ainsi compris sur la base de la solidarité fonctionnelle, différentes chez les deux animaux, pourquoi c'est chez le lapin l'intoxication bulbaire, chez la grenouille l'intoxication des phénomènes réflexes spinaux, qui a servi de criterium pour déterminer la dose mortelle in toto.

Le rapport des doses mortelles in toto ne nous donne donc pas de notion nette sur la variation de résistance d'un même organe chez les deux animaux.

Une fois que nous avons ainsi compris le mécanisme de l'intoxication, qui chez le lapin ne joue son rôle que jusqu'à l'abolition de la respiration, mais continue secondairement par l'asphyxie qu'elle occasionne — nous comprenons comment il est possible que le cœur des mammifères ne soit pas désintoxicable à l'état isolé. Dans la désintoxication in toto en effet, il n'a pas besoin d'être désintoxiqué lui-même : son intoxication n'a pas été mortelle, il lui suffit que le centre respiratoire soit rétabli.

Symptomatologie du N.M.

In toto et chez la grenouille, le N.M. provoque une diminution de la fréquence, une augmentation de l'amplitude, puis une diminution, avec l'arrêt du cœur en systole. Nous obtenons les mêmes phénomènes in vitro pour les doses aux environs de 1,50 %; ils peuvent donc s'expliquer par l'action du nitrile sur le cœur directement.

Chez le lapin in toto, on constate comme influence sur le cœur une augmentation de la fréquence et de l'amplitude, pendant la période d'excitation. Pour les doses toxiques à l'état isolé nous ne trouvons qu'une diminution de l'amplitude et de la fréquence. Les premiers phénomènes sont donc produits par des causes extrinsèques au cœur. On note à ce moment de l'expérience, l'excitation des fonctions bulbaires chez l'animal, qui pourrait expliquer ces changements dans le fonctionnement du cœur.

En résumé, nous croyons devoir expliquer l'action des doses obtenues in toto — quant à la symptomatologie de l'intoxication, — sur le cœur, comme le résultat d'une influence directe sur les tissus cardiaques, chez la grenouille et comme le résultat d'une influence indirecte — par voie nerveuse bulbaire — probablement de nature excitatrice —, chez le chien.

Nous commettrions une faute, si nous ne faisions ressortir que ce résultat, obtenu d'une façon complètement indépendante et antérieurement à celui exposé dans les lignes précédentes, constitue un premier argument en faveur de ce dernier résultat, qui est, répétons-le : *la dose mortelle obtenue in toto possède sur le cœur — quant à son arrêt, une action, qui est directe chez la grenouille, qui est indirecte, par arrêt des fonctions bulbaires respiratoires, qui amène l'asphyxie, — chez le chien.*

Nous disons donc :

D'abord les manifestations toxiques, ensuite, l'arrêt du cœur, proviennent d'une action directe chez la grenouille, d'une action indirecte chez les mammifères, les actions intermédiaires étant : paralysie du centre respiratoire, asphyxie.

Comme pour le cœur de grenouille, de même pour le cœur de lapin, le cœfficient de lavage est positif après le nitrile malonique. Le travail cependant revient très incomplètement.

Chez les deux animaux nous avons donc retrouvé le même mécanisme d'action, aboutissant sensiblement aux mêmes effets.

Action de l'hyposulfite.

Pour ce qui regarde l'hyposulfite, l'action qu'il exerce de par sa nature chimique, favorable au cœur de grenouille, est défavorable chez le lapin. L'action par hypertonie étant plus nuisible chez le premier animal, nous comprenons cependant, pourquoi le premier cœur s'arrête en 8 minutes par une dose de 3, 2 % d'hyposulfite sec, tandis que le second ne s'arrête que par 6 %.

Chez la grenouille, l'action favorable se manifeste par accélération avec diminution de l'ampleur des battements; chez le lapin, l'action défavorable se manifeste par diminution de l'amplitude et de la fréquence, avec certains phénomènes spéciaux, sur lesquels nous avons déjà insisté.

Le cœfficient de lavage chez la grenouille est positif, chez le lapin, est négatif; nous comprenons encore ceci : la partie toxique par hypertonicité tue moins rapidement, mais son cœfficient de lavage est négatif. Dans l'action de l'hyposulfite, celle-ci intervient

pour une grande part et l'évolution de l'intoxication suivra en partie ses règles.

Chez les deux animaux, il y a donc deux mécanismes : — l'un commun, physique; l'autre par action chimique, favorable pour le cœur de grenouille et défavorable pour le cœur de lapin.

Action du sulfocyanure.

Le sulfocyanure arrête le cœur de lapin en systole, contrairement à la solution hypertonique. Pour le cœur de la grenouille, l'arrêt par les deux solutions se fait de la même façon, en systole. Si donc, nous avons interprêté l'action du sulfocyanure chez la grenouille surtout sur la base hypertonique, nous admettons la même base pour le lapin, mais dans une moindre mesure; la part de l'action chimique est donc plus grande chez le lapin, que chez la grenouille.

Encore ici nous comprenons pourquoi le coefficient de lavage est positif chez l'animal à sang froid et négatif chez l'animal à sang chaud.

Nous avons de nombreuses fois, touché aux problèmes de l'osmose, au cours de ces recherches. Dans ce domaine, DE MOOR et ses élèves Mademoiselle PEISSER et MM. BRUER, HENDRIX, RENAUD et PHILIPSON, font de curieuses études; celles-ci portent généralement sur des organes, dont la fonction est abolie, mais où la persistance de la vitalité est démontrée par la propriété de l'hémiperméabilité, que le protoplasme de leurs cellules manifeste. C'est ainsi que sur le foie, le poumon, le cerveau, ils observent le gonflement ou le dégonflement des cellules, suivant qu'ils font circuler dans leurs voies circulatoires des solutions hypotoniques ou hypertoniques. Ils observent des modifications curieuses de la circulation et même des processus de l'apport de matériaux nutritifs et de l'élimination des déchets, — sous l'influence de ces solutions. Leurs investigations ont aussi porté sur le rein.

Mais la partie de leurs études qui se rapproche davantage des nôtres, est celle, où ils étudient la fonction du muscle strié, en rapport avec la tonicité des solutions irrigantes. Nous avons aussi étudié les variations que subit la fonction du cœur, du système nerveux sous l'action de ces mêmes facteurs.

Ils constatent qu'à un moment donné cette propriété du protoplasme, base des phénomènes osmotiques, disparaît. Considérant ceci comme un signe de la mort de l'organe, ils calculent le temps qui s'écoule avant la mort de l'organe, par exemple, d'un cerveau excisé et influencé par certaines solutions.

Ce fait et les résultats que nous avons acquis, nous suggèrent l'idée d'une succession des différents états dans la disparition des processus vitaux : à un premier stade, fonctionnel, succède un second stade, avec abolition de la fonction, mais conservation de certaines propriétés vitales, exemple : l'hémiperméabilité, auquel succède le troisième : la mort, — où tout processus vital disparaît.

Un tissu qui attire notre attention dans ces études, est celui qui préside aux fonctions réflexes de la grenouille. Il a la dose mortelle la plus élevée, et de par ce fait déjà, la désintoxication de l'animal in toto est impossible. Il est indésintoxicable ; son coefficient de lavage est négatif, contrairement aux réflexes du lapin, du chien, qui sont plus sensibles que le cœur et qui ont un coefficient de lavage positif.

Nous avons déjà mentionné que l'action de l'hyposulfite et du sulfocyanure tant chez la grenouille que chez les mammifères repose sur un mécanisme d'intoxication analogue, conclusion qui semble résulter des symptômes d'intoxication, qu'il produit.

De ces données, se rapportant aux phénomènes d'intoxication, découlent d'autres notions, par rapport à la désintoxication.

Occupons-nous à présent de celle-ci. Nous nous sommes posé diverses questions, auxquelles nous pouvons donner actuellement une réponse.

Désintoxication.

A la première question que nous nous sommes posée : « pourquoi la grenouille est-elle indésintoxicable in toto ? », nous répondons :

1° Les fonctions réflexes sont indésintoxicables. Sur l'animal in toto elles servent de point de repaire, pour déterminer la dose mortelle, puisqu'elles ont la dose mortelle la plus élevée parmi les tissus examinés. Celle-ci est plus élevée que la dose désintoxicable des centres cérébraux. La désintoxication de ces tissus chez l'animal in toto est donc impossible.

Envisageant le cœur, nous voyons que celui-ci peut revenir d'une dose mortelle pour les phénomènes réflexes, dans les dispositions artificielles. In toto, il est cependant arrêté par une dose moindre. Ceci rend inefficace toute tentative subséquente de désintoxication in toto.

2° Nous avons dépisté un autre mécanisme qui explique, que lors même que les réflexes présenteraient plus de sensibilité que le cœur, le retour aux fonctions vitales de la grenouille, serait impossible. C'est la genèse d'une substance — non le sulfocyanure de sodium — qui empêche la désintoxication du cœur même. Nous avons encore à déterminer l'origine de cette substance inconnue.

Pour ce qui regarde le lapin, le chien, il était assez étonnant, au premier abord, de trouver le cœur isolé indésintoxicable, quoiqu'il appartienne à un animal où la désintoxication in toto est possible jusqu'à concurrence de 9 fois la dose mortelle. Une fois le mécanisme de l'intoxication connu : paralysie du centre respiratoire, nous comprenons fort bien, qu'il importe peu à l'organisme que son cœur soit indésintoxicable, pourvu que les organes immédiatement cause de la mort le soient.

Nous n'avons pas encore déterminé le rapport des doses mortelles entre le cœur isolé et le système nerveux isolé; nous le ferons, puisqu'il est impossible qu'il nous fournisse la clef de la dose limite de désintoxication chez les animaux à sang chaud.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

L'oculo-réaction à l'aide de l'instillation répétée de tuberculine concentrée comme moyen de déceler l'infection tuberculeuse chez les bovins

(4 diagrammes et une planche avec 6 photographies)

PAR

J. F. HEYMANS.

Durant ces trois dernières années, avec le concours de plusieurs médecins, nous avons appliqué la cuti-réaction chez plusieurs milliers de personnes, en vue d'établir l'état tuberculeux de la population belge à différents âges et en différents milieux, et d'en dégager peu à peu l'origine et l'évolution de l'infection tuberculeuse (1). Ayant pu ainsi, chez l'homme, nous convaincre de la précision presque mathématique de cette réaction locale, — pourvu qu'on se serve d'une tuberculine concentrée, — nous avons abordé chez les bovins l'étude comparée des diverses réactions locales : cutanée, intradermique et muqueuse. Nous croyons inutile de rapporter ici les très nombreuses expériences faites sur ce sujet; la conclusion qui, d'après nous, s'en dégage, est que l'oculo-réaction est parmi toutes les réactions locales celle qui mérite la préférence. Comme l'a déjà dit LIGNIÈRES, « jusqu'à présent c'est elle qui possède au plus haut point les qualités réquises pour être le meilleur moyen d'*exploration* de la tuberculose chez les animaux de l'espèce bovine (2) ».

Ce point étant établi, nous avons entrepris une étude systématique de l'oculo-réaction à l'effet de rechercher si elle ne pouvait, chez

(1) Les 1ers résultats en seront publiés prochainement dans ces *Archives*. Cf. Sur la tuberculose humaine déterminée par le bacille bovin et sur les moyens de la combattre. *Ces Archives*, 1913, Vol. XXIII, p. 299.

(2) J. LIGNIÈRES. Les moyens révélateurs dans le diagnostic des maladies contagieuses des animaux, à l'exclusion de l'emploi de la tuberculine et de la malléine par la voie souscutanée. *IXe Congrès intern. de méd. vétér. à La Haye*, 1909, tome II, p. 26.

les bovins, devenir un moyen de diagnostic aussi fidèle, aussi inoffensif et aussi pratique que la cuti-réaction chez l'homme, et dès lors remplacer avantageusement l'injection de la tuberculine.

L'oculo-réaction fut déjà expérimentée chez les bovins par de très nombreux auteurs, et récemment encore par C. TITZE (¹). Pour la bibliographie nous renvoyons à sa publication et nous nous contentons de reproduire sa conclusion sur la valeur de cette méthode : « Die Augenprobe dürfte somit wohl der Intrakutanprobe überlegen sein. Ferner ist es höchstwahrscheinlich, dass die positive Reaktion der Augenprobe beim Rinde das Bestehen einer tuberkulösen Infektion anzeigt, während sich aus dem Ausbleiben der Reaktion keine verwertbaren Schlüsse ziehen lassen. Im übrigen lassen sich die Augen- und Intrakutanproben bei der Tuberkulose in ihrem Werte mit der subkutanen Anwendung des Tuberkulins nicht vergleichen, so sehr sind sie der alten Tuberkulinprobe unterlegen » (²).

Nos expériences (³) confirment cette conclusion, à condition que l'oculo-réaction soit pratiquée comme l'a fait TITZE, à savoir, qu'on se contente de faire une seule instillation d'une tuberculine plus ou moins diluée. Mais LIGNIÈRES avait déjà recommandé de ne pas se servir de dilutions de tuberculine et d'instiller la tuberculine concentrée à la dose d'une goutte. D'après nos expériences sur de très nombreux animaux sûrement tuberculeux, une seule instillation d'une seule goutte de tuberculine concentrée provoque seulement la suppuration caractéristique dans moins de la moitié des cas. Si on répète suffisamment l'opération, comme le recommande également LIGNIÈRES, la plupart des sujets tuberculeux finissent, il est vrai, par présenter la réaction positive, mais alors il faut plusieurs jours avant de pouvoir se prononcer et la méthode de l'oculo-réaction n'est plus pratique.

Pour diminuer d'une part la durée et augmenter d'autre part la fidélité de l'oculo-réaction, nous avons été ainsi amené à augmenter la quantité de tuberculine instillée en une fois et à répéter cette instillation à des intervalles de plus en plus rapprochés. Nous passons également sous silence toutes les expériences intermédiaires, pour décrire seulement celles qui établissent la forme pratique qu'a prise l'oculo-réaction à la suite de tous ces essais.

---

(1) C. TITZE. Die Tuberkulin-Augenprobe und die Tuberkulin-Intrakutanprobe als Mittel zur Feststellung der Tuberkulose des Rindes *Arb. a. d. Kais. Ges.* 1913, Bd. 43, S. 505.

(2) Loc. cit S. 519.

(3) Cfr. J. F. HEYMANS. Die Tuberkulin-Augenprobe als Mittel zur Feststellung der Tuberkulose des Rindes. *Deutsch. Tierärztl. Wochenschr.*, 1913, n° 49 (Communication préliminaire).

La tuberculine brute, préparée dans notre laboratoire et dont nous nous sommes servi uniquement — car nous n'avons pas encore fait d'essai comparatif avec les diverses sortes de tuberculines du commerce —, est un liquide très épais qui se solidifie même à une température d'environ 10°. Afin de pouvoir l'instiller à l'aide d'un flacon compte-goutte ou d'une pipette ordinaires, il fallait la diluer de moitié par de l'eau phéniquée. Cette tuberculine à 50 % instillée le matin, le soir et le lendemain matin, chaque fois à trois reprises, donne les mêmes résultats favorables que ceux décrits plus loin pour la tuberculine brute; seulement l'opération entière, puisqu'après la 3e instillation il faut contrôler l'œil pendant le restant de la journée, demande 2 jours; pour abréger cette durée et la réduire à 1 jour, nous avons dans la suite instillé la tuberculine brute comme telle, à l'aide d'un flacon compte-goutte spécialement construit ad hoc, c'est-à-dire avec une rainure d'écoulement assez large pour laisser facilement écouler goutte à goutte ce liquide sirupeux, ou de préférence à l'aide d'une pipette dont le tube est large de 8 mm. et dont la partie rétrécie mesure 3 mm., ce qui permet d'aspirer facilement la tuberculine épaisse, de l'instiller goutte à goutte, et de laisser pénétrer l'air dans la pipette sans que des bulles viennent diviser la colonne sirupeuse de la tuberculine. L'oculo-réaction, pratiquée de la façon décrite ci-dessous à l'aide de la tuberculine brute, présente des avantages tels que nous recommandons actuellement cette méthode de préférence à toute autre.

L'instillation de la tuberculine brute se fait le mieux de la manière suivante : un aide ayant fixé et incliné horizontalement la tête de l'animal, l'opérateur qui tient de la main droite la pipette chargée de tuberculine, après avoir constaté l'état normal de l'œil et fait sa toilette (enlever les croutes de mucus, etc.), relève de la main gauche la paupière supérieure et laisse d'abord tomber au moins 2 à 3 gouttes sur l'angle externe du globe oculaire; de la main gauche il ferme ensuite l'œil et le masse légèrement, en même temps qu'à l'aide du pouce gauche il comprime le canal lacrymal. L'œil étant rouvert, il glisse le bout de la pipette sous la paupière supérieure dans l'angle conjonctival supéro-externe et y infuse au moins 2 à 3 gouttes; il ferme et masse une deuxième fois l'œil. Il ouvre de nouveau et glisse alors la pipette dans l'angle externe du cul-de-sac conjonctival inférieur et y infuse de même au moins 2 à 3 gouttes; puis il ferme et masse l'œil une troisième et dernière fois. Toute la muqueuse oculaire a été ainsi imprégnée par la tuberculine concentrée. L'instillation sur une série d'animaux demande en moyenne 1 1/2 à 2 minutes par animal; en général, les débutants opèrent trop vite et instillent trop peu de tuberculine. Il est à recommander de prendre toujours le même œil, droit ou gauche, sauf indication contraire.

Quand on pratique l'oculo-réaction sur tous les animaux d'une étable, au lieu d'instiller trois fois de suite les 2-3 gouttes chez chaque animal, on peut aussi instiller chez tous les animaux d'abord 2-3 gouttes seulement; puis on les reprend tous, un à un, pour instiller une 2e fois 2-3 gouttes et de même une 3e fois pour instiller encore 2-3 gouttes. Cela demande un peu plus de temps; chaque animal doit être fixé à trois reprises, mais l'imprégnation de la muqueuse conjonctivale par la tuberculine devient ainsi encore plus parfaite; dès lors la réaction survient également d'une manière plus certaine, plus rapide et plus intense.

Cette première instillation se fait de préférence le matin tôt, par exemple entre 7 et 10 heures. La réaction qu'elle provoque dure en moyenne une dizaine d'heures; afin de la renforcer considérablement, une deuxième instillation, faite d'une façon identique à la première, se pratique déjà environ 4 heures plus tard, par exemple entre 11 et 2 heures, à moins qu'à ce moment la réaction oculaire déterminée par la première instillation ne soit déjà nettement positive. Les réactions de la 1re et de la 2e instillation se superposent et deviennent beaucoup plus nettes.

Le contrôle de l'œil instillé se fait par la simple inspection; on peut ainsi noter les modifications suivantes : larmoiement, rougeur, mucus, muco-pus, pus, gonflement des paupières et de la conjonctive. Tous ces phénomènes se constatent facilement dès leur début en comparant l'œil instillé avec l'autre œil. Dans les expériences reproduites plus loin, ce contrôle par inspection a été quasi continu et annoté de la manière suivante : œil instillé complètement normal = —; œil larmoyant, ou joue plus ou moins humectée par les larmes, ou bien conjonctive plus rouge, ou bien un petit globule de mucus à l'angle interne, lorsque l'un ou l'autre, ou plusieurs de ces symptômes existent, la réaction est considérée comme négative douteuse = — ? Dès qu'il s'est formé dans l'angle interne de l'œil une quantité de mucus grisâtre qui dépasse sensiblement la normale, environ le volume d'un petit pois, la réaction est considérée comme douteuse = ? Cette sécrétion constatée dans l'angle interne de l'œil, au lieu de rester simplement muqueuse et grisâtre, peut s'enrichir peu à peu en globules de pus et devenir jaunâtre (muco-pus), enfin devenir nettement jaune et en même temps plus fluide (pus proprement dit). Dès que cette sécrétion de l'angle interne de l'œil est nettement jaunâtre ou purulente, — et c'est là le point le plus délicat du contrôle que l'expérience apprend de plus en plus à distinguer —, nous considérons la réaction comme positive = + (phot. 5 et 6). Si la secrétion muco-purulente ou purulente devient abondante au point qu'elle déborde le

bord de l'angle interne de l'œil et forme une traînée sur la peau, la réaction est annotée comme fortement positive = ++ (phot. 1). Si au bord de l'angle interne de l'œil, il pend un amas volumineux de pus (phot. 2) et aussi lorsque le pus remplit l'œil et se trouve accolé entre les cils (phot. 4), la réaction est considérée comme très fortement positive ou au maximum = +++. Celle-ci s'accompagne d'ordinaire d'un gonflement de la paupière et d'un boursouflement de la conjonctive (phot. 3), qui est en même temps injectée.

Le contrôle continu de l'œil instillé peut être fait par un aide ou par un propriétaire intelligent et consciencieux. Si l'on soupçonne, d'après l'état de l'œil (larmoiement, injection, etc.), que le pus a été enlevé accidentellement, ou artificiellement dans le but de cacher la réaction, il suffit de pratiquer immédiatement une troisième, voire même plus tard une quatrième instillation pour provoquer une suppuration au maximum qui ne peut plus échapper ni être cachée. La rapidité avec laquelle la réaction oculaire apparaît et disparaît est indiquée par les tableaux plus loin; en général, à part de très rares exceptions, la suppuration caractéristique est apparue et persiste pendant la 6e à 9e heure et davantage après la première instillation.

D'après les phénomènes observés ainsi sur l'œil instillé, les réactions oculaires sont classées en trois catégories : réaction négative, OR — (= — et — ?); réaction douteuse OR ? et réaction positive OR + (= +, ++ et +++). De fait, le principal phénomène à noter et à ne pas laisser échapper au contrôle c'est le muco-pus ou le pus : dès que celui-ci se produit nettement, la réaction doit être considérée comme positive. Seulement il peut parfois se produire une sécrétion assez abondante dont il n'est pas possible de dire si elle est simplement grise et muqueuse, ou bien si elle est assez jaune pour être considérée comme muco-purulente. Dans ce cas, à moins que d'autres indications, tels qu'une forte injection de l'œil, du larmoiement abondant et persistant, une infiltration notable de la conjonctive, les conditions mêmes de l'animal, etc., ne suffisent amplement pour considérer la réaction comme positive, celle-ci restera qualifiée de réaction douteuse et l'animal sera considéré comme simplement suspect d'être atteint de tuberculose. Comme nous le verrons plus loin, cette simple suspicion peut rapidement être résolue en réaction négative ou en réaction positive, en répétant les instillations de tuberculine, ce que ne permet pas la tuberculination par injection.

Les animaux examinés par l'oculo-réaction sont ainsi classés en animaux tuberculeux, suspects ou indemnes. Se pose maintenant la question de savoir jusqu'à quel point cette classification correspond à la réalité ? Est-elle plus exacte ou moins exacte que celle donnée par la thermo-réaction après l'injection de la tuberculine ? Pour

répondre à cette double question, nous examinerons d'abord comment des animaux sûrement indemnes de tuberculose se comportent vis-à-vis de la réaction oculaire, ensuite comment des animaux sûrement tuberculeux réagissent et enfin quels sont les résultats que donne l'oculo-réaction dans la pratique courante de l'exploration de l'état tuberculeux du bétail.

Pour savoir si un animal est tuberculeux ou pas, nous avons, en dehors des moyens cliniques et des autopsies, la tuberculination par injection. Le Ministère de la Justice nous ayant autorisé depuis huit ans à tuberculiner périodiquement le bétail des fermes annexées aux Ecoles de bienfaisance et aux Colonies, comprenant environ 600 animaux répartis dans une trentaine d'étables différentes, nous disposions là d'une douzaine d'étables peuplées exclusivement par du bétail indemne, comme l'avaient démontré les tuberculinations antérieures. Après avoir fait les essais préliminaires de l'oculo-réaction avec tuberculine brute sur des sujets d'expérience proprement dits, nous avons appliqué l'oculo-réaction dans toutes ces étables à bétail indemne et nous reproduisons ci-dessous les résultats obtenus dans quatre d'entre-elles.

Les 28 vaches laitières de l'expér. I, éprouvées depuis des années par la tuberculine en injection (T. R.) n'avaient jamais réagi, les nos 4 et 5 seuls avaient présenté une seule légère hyperthermie. L'oculo-réaction, pratiquée le 15/10/13 avec la tuberculine brute, n'a provoqué aucune suppuration oculaire. Les nos 2, 10 et 11 seuls présentèrent un peu de mucus dans l'angle interne de l'œil; ils furent réinjectés le 16/10/13, la température mesurée par le thermomètre rectal et par le thermomètre vaginal à demeure (1) n'accusa aucune élévation. Ces 3 animaux sont donc dûment indemnes de tuberculose, et une légère sécrétion muqueuse ne suffit pas pour le diagnostic de suspicion de la tuberculose. Elle est due simplement à une réaction banale de la muqueuse oculaire vis-à-vis du liquide instillé.

Les 38 sujets de l'expér. II comprend des bœufs, ainsi que des génisses et des vaches d'âge différent; à part les nos 7 et 26, qui avaient présenté une certaine élévation de température le 6/6/13, les réactions à l'injection antérieure de la tuberculine avaient toujours été négatives; aussi l'instillation de la tuberculine ne provoqua aucune sécrétion de pus, pas même de mucus, chez aucun animal. Les nos 7 et 26 peuvent être considérés comme indemnes du tuberculose.

(1) Cfr. J. F. HEYMANS. Deux perfectionnements à la technique de la tuberculination par injection des bovins. *Ann. de l'Ecole vétér. de Cureghem,* 1914, p. 60.

Expér. I.

Etable de vaches laitières indemnes.

N° d'ord.	N° d'inv.	Qualité	Age	T. R. 12-1-06	T. R. 17-9-06	T. R. 25-10-07	T. R. 1-7-08	T. R. 18-5-09	T. R. 15-6-10	T. R. 6-6-11	T. R. 28-5-12	T. R. 6-6-13	O. R. 15-10-13
1	950	V	3 ans								—	—	—
2	441	»	6 »			—	—	—	—	—	—	—	— ?
3	725	»	3 »								—	-	—
4	166	»	10 »	—	—	—	?	—	—	—	—	—	—
5	192	»	9 »	—	—	--	—	—	—	—	—	?	—
6	704	»	3 »							—	—	—	—
7	794	»	5 »								—	—	—
8	780	»	5 »							—	—	—	—
9	867	»	4 »								—	—	—
10	862	»	9 »								—	—	— ?
11	244	»	11 »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	— ?
12	874	»	4 »								—	—	—
13	875	»	4 »								—	—	-
14	781	»	4 »								—	—	—
15	870	»	4 »								—	—	—
16	869	»	3 »								—	—	—
17	656	»	4 »						—	-	—	—	—
18	696	»	3 »							—	—	—	—
19	708	»	3 »							—	—	—	—
20	856	»	4 »								—	—	—
21	697	»	3 »							—	—	—	—
22	543	»	5 »				—	—	—	—	—	—	-
23	407	»	7 »			—	—	—	—	—	—	—	-
24	860	»	9 »								—	—	—
25	879	»	9 »								—	—	—
26	861	»	4 »								—	—	—
27	727	»	3 »							—	—	—	—
28	951	»	2 »									—	—

Expér. II.

Etable d'animaux indemnes divers.

N° d'ord.	N° d'invent.	Qualité	Age	T. R. 1-7-08	T. R. 18-5-09	T. R. 6-6-11	T. R. 28-5-12	T. R. 6-6-13	O.R. 16-10-13
1	871	Génisse	3 ans				—	—	—
2	728	»	»				—	—	—
3	877	»	»				—	—	—
4	872	»	»				—	—	—
5	806	»	2 »				—	-	—
6	802	»	3 »				—	—	—
7	814	»	2 »				—	?	—
8	828	»	»				—	—	—
9	811	»	»				—	..-	—
10	758	»	3 »			—	—	—	—
11	826	»	2 »				—	—	—
12	717	»	3 »			—	—	—	—
13	782	»	»			—	—	—	—
14	841	»	2 »				—	—	—
15	815	»	»				—	—	—
16	851	»	1 an				—	—	—
17	783	Bœuf	5 ans			—	—	—	—
18	642	»	6 »		—	—	—	—	—
19	786	»	4 »			—	—	—	—
20	775	»	5 »				—	—	—
21	641	»	6 »		—	—	—	—	—
22	1020	»	2 »					—	—
23	1023	»	2 »					—	—
24	1021	»	2 »					—	—
25	910	»	3 »				—	—	—
26	909	»	»				—	?	—
27	908	»	»				—	—	—

N° d'ord.	N d'invent	Qualité	Age	T. R 1-7-08	T. R. 18-5-09	T. R. 6-6-11	T. R. 28-5-12	T R. 6 6-13	O.R. 16-10-13
28	941	Bœuf	2 ans				—	—	—
29	916	»	3 »				—	—	—
30	912	»	3 »				—	—	—
31	940	»	2 »				—	—	—
32	907	»	3 »				—	—	—
33	938	»	2 »				—	—	—
34	914	»	3 »				—	—	—
35	511	Vache	5 »	—	—	—	—	—	—
36	204	»	9 »	—	—	—	—	—	—
37	873	»	3 »				—	—	—
38	512	»	14 »	—	—	—	—	—	—

Expér. III.

Etable de bouvillons indemnes.

N° d'ordre	No d'invent.	Qualité	Age	T. R. 6-6-13	T. R. 7-10-13	O. R. 16-10-13
1	996	bœufs achetés, et tuberculinés après livraison.	âgés d'environ 2 ans.	—		—
2	989			—		—
3	982			—		—
4	995			—		—
5	987			—		— ?
6	1012				—	—
7	1014				—	—
8	1015				—	—
9	1010				—	—
10	1008				—	—
11	1013				—	—
12	1003				—	—
13	1009				—	—
14	1004				—	—

Expér. IV.

Etable de jeunes animaux indemnes.

Nº d'ordre	Nº d'invent.	Qualité	Age	T. R. 28-5-13	T. R. 6-6-13	O R. 16-10-13
1	865	Génisse	1 1/2 an	—	—	—
2	864	»	»	—	—	—
3	883	»	»	—	—	—
4	894	»	»	—	—	—
5	900	»	»	—	—	-
6	921	»	1 an 2 m.	—	—	—
7	925	»	»	-	—	—
8	926	»	1 an 1 m.	—	—	—
9	928	»	»	—	—	—
10	929	»	»	—	—	—
11	978	»	6 m.		—	—
12	975	»	»		—	—
13	952	Taureau	1 an 11 m		—	—
14	1019	Vèle	15 j.			—
15	997	»	5 m.		?	—
16	981	»	5 m.		—	—
17	999	»	2 m.			—

Les 14 bouvillons de l'expér. III, âgés d'environ 2 ans, furent éprouvés, immédiatement après leur achat, par l'injection de la tuberculine; ils furent trouvés indemnes et mis dans une étable séparée; soumis à l'oculo-réaction à l'aide de la tuberculine brute le 16/10/13, ils ne présentèrent aucune suppuration, seulement un peu de sécrétion muqueuse chez le nº 5.

Les 17 jeunes animaux de l'expér. IV, âgés de 1 an 11 mois jusqu'à 15 jours seulement, étaient indemnes de tuberculose, comme le démontre la tuberculination; le nº 15 seul avait présenté une réaction suspecte; les nºs 14 et 17 n'ont pas encore été injectés. L'oculo-réaction avec tuberculine brute pratiquée le 16/10/13 ne provoqua aucune sécrétion, pas même muqueuse, ce qui démontre que la muqueuse oculaire, même de veaux âgés seulement de quelques jours, supporte parfaitement le contact de la tuberculine brute, sans suppurer et sans sécréter une quantité appréciable de mucus.

Comme le démontrent les expériences dans ces 4 étables, l'instillation répétée de la tuberculine brute n'a provoqué la suppuration chez aucun de ces 28 + 38 + 14 + 17 = 97 animaux indemnes de tuberculose; nous pouvons affirmer qu'il en a été de même chez tous les sujets, et ils sont déjà au nombre d'environ 1500, pour lesquels une tuberculination antérieure ou postérieure à l'oculo-réaction a dûment démontré qu'ils étaient indemnes de tuberculose.

Si on évite d'une part de pratiquer l'instillation dans un œil déjà enflammé et à plus forte raison dans un œil qui suppure déjà, ce qui doit se présenter très rarement puisque nous ne l'avons pas encore observé, si d'autre part l'oculo-réaction n'est considérée comme positive que dans les cas où la suppuration est tout-à-fait nette, on peut affirmer que l'oculo-réaction n'est jamais positive chez les animaux indemnes de tuberculose, car une irritation oculaire intercurrente non spécifique ne détermine jamais une suppuration aussi rapide et aussi intense que celle de la tuberculine instillée chez l'animal tuberculeux. Par contre la thermo-réaction à la suite de l'injection de la tuberculine, à moins de prendre des précautions très méticuleuses, peut parfois faire considérer comme tuberculeux un animal en réalité indemne, parce que les poussées fébriles banales sans cause apparente ne sont pas rares chez la bête bovine.

Chez les 97 animaux ci-dessus, nous notons 3 réactions négatives douteuses, dans d'autres expériences nous avons observé des sécrétions muqueuses assez abondantes pour faire considérer la réaction comme douteuse. Pour élucider la signification de ces réactions douteuses, il suffit de répéter l'oculo-réaction soit immédiatement soit plus tard, ou éventuellement de pratiquer l'injection de la tuberculine.

Dans ces mêmes exploitations agricoles du Ministère de la Justice, nous disposions également d'une douzaine d'étables peuplées exclusivement par des animaux dûment tuberculeux puisqu'ils avaient réagi antérieurement d'une manière caractéristique à l'injection de la tuberculine. L'oculo-réaction fut également pratiquée dans toutes ces étables et nous reproduisons ci-dessous les protocoles de 4 expériences.

Les 16 animaux de l'expér. V étaient encore indemnes de tuberculose fin 1912 et au début de 1913, car éprouvés à cette époque par l'injection de la tuberculine ils n'ont pas réagi. Lors de la tuberculination générale pratiquée le 6/6/13, ils présentaient, au thermomètre vaginal à demeure, les réactions thermiques caractéristiques indiquées dans le tableau(1); le n° 15, tout en ayant présenté une

(1) Il est à remarquer que, dans les annotations des températures, nous laissons de côté les chiffres de la dizaine 3 et 4 : 8.1, 0.2 etc. doivent être lus 38°1, 40°2 et ainsi de suite.

Expér. V.

Etable de vaches et génisses.

N° d'ordre	N° d'inventaire	Qualité	Age	Thermo-réaction (thermomètre vaginal)			Oculo-réaction					Thermo-réaction rectale					idem vaginale			
				6-6-13	7-6-13		20-10-13		21-10-13	22-10-13		20-10-13	21-10-13				20-10-13		21-10-13	
				5 h. soir	à 12 h.	R.	1 h.	5 h. apr. m.	2 h. apr. m.	10 h. mat.	R	5 h.30 soir	6 h. mat.	9 h.	12 h.	R	9 h.25 mat.	5 h.35 soir	2 h. apr. m.	R
1	150	V	4	8.7	0.2	+	?	+	?	— ?	+	9.0	8.9	8.9	8.6	—	9.0	9.0	9.1	—
2	149	»	3	9.0	1.0	+	+	+	—	—	+	9.0	0.1	0.6	0.4	+	9.0	9.0	0.8	+
3	112	G	3	8.6	0.8	+	+	+	?	—	+	9.8	1.6	0.5	0.5	+	8.8	9.6	0.4	+
4	113	»	3	8.5	1.2	+	— ?	?	—		?	9.1	9.4	9.3	9.6	?	9.2	0.1	0.0	?
5	114	»	3	8.8	1.0	+	—	+	+	?	+	8.9	1.1	0.5	0.3	+	8.5	8.9	1.6	+
6	135	»	3	8.5	0.5	+	+	+	+	— ?	+	9.7	1.5	0.8	0.5	+	9 3	9.7	1.5	+
7	115	»	3	9.3	1.2	+	++	+	—	— ?	++	9.5	1.3	1.0	0.2	+	9.5	9 5	1.2	+
8	136	»	2	8.8	0.4	+	++	+	—	—	++	8.8	1.2	0.9	0.8	+	8.9	8.8	1.3	+
9	117	»	2	8.9	1.2	+	— ?	?	—	—	?	8.8	8.9	0.0	0.3	+	9.0	8 8	1.3	+
10	118	»	2	8.5	0.8	+	+++	++	+	?	+++	9.2	0.6	0.6	0.6	+	9.0	9.2	1.3	+

Expér. V.

Etable de vaches et génisses (Suite.)

N° d'ordre	N° d'inventaire	Qualité	Age	Thermo-réaction (thermomètre vaginal)			Oculo-réaction					Thermo-réaction rectale					idem vaginale			
							20-10-13		21-10-13	22-10-13		20-10-13	21-10-13				20-10-13		21-10-13	
				6-6-13 5 h. soir	7-6-13 à 12 h	R	1 h.	5 h. apr. m.	2 h. apr. m.	10 h. mat.	R.	5 h. 30 soir	6 h. mat.	9 h.	12 h.	R.	9 h. 25 mat.	5 h. 35 soir	2 h. apr. m.	R.
11	151	V	4	8.8	1 1	+	+	+	+	+	+	9.1	0.4	0.3	0.4	+	8.9	9 1	0.6	+
12	141	»	7	8.6	1 8	+	+	⧺	+	—	+	9 1	0.7	0.1	9.6	+	9.0	9.1	1.3	+
13	146	»	5	8.8	1.5	+	?	+	+	—	+	8.9	9.3	0.6	8.7	+	8.7	8.9	1.1	+
14	144	»	7	8 9	0.6	+	?	+	+	—	+	8.6	0.6	0.0	9.6	+	8.6	8 6	0 6	+
15	148	»	7	9 0	9.7	?	+	⧺	⧺	—?	⧺	8 8	0.2	0.0	9.9	+	8.6	8.8	0 8	+
16	111	»	3	8.8	1.1	+	?	⧺	⧺	?	⧺	0.1	0.1	1.5	1.0	+	9.5	0 1	2.3	+
							9 + 4 ? 2 —? 1 —	14 + 2 ?	9 + 2 ? 5 —	1 + 3 ? 4 —? 8 —	14 + 2 ?					14 + 1 ? 1 —				14 + 1 ? 1 —

réaction douteuse, est également considéré comme tuberculeux. Ces 16 animaux, qui s'étaient ainsi infectés pendant les 6 à 7 derniers mois, furent réunis dans une même étable.

Le 20/10/13, soit 10 à 11 mois au maximum après le début de l'infection, ils furent soumis d'abord à l'oculo-réaction et ensuite à une nouvelle injection de tuberculine. — 20/10/13 : 9 heures du matin 1re instillation d'au moins 2 à 3 gouttes à 3 reprises de tuberculine brute. A 1 heure de l'après-midi, 2me instillation à 3 reprises chez les 7 animaux qui ne présentent pas encore la réaction caractéristique. A 6 heures du soir, injection de 5 cc. de tuberculine diluée à 1/10 chez les 16 animaux.

Le thermomètre vaginal flexible fut placé chez ces 16 animaux le matin à 9 h. 25' du 20/10/13; la température vaginale à cette heure fut annotée; le thermomètre remis en place est retiré et lu à 5 h. 35' du soir (température vaginale maximum durant la journée), puis replacé et retiré à 2 heures de l'après-midi du 21/10/13; la température qu'il indiqua alors mesure l'hyperthermie maximum pendant les 20 heures après l'injection. La température rectale fut également mesurée à 5 h. 30' du soir du 20/10/13, soit immédiatement avant l'injection, et elle fut relevée le 21/10/13 à 6 h., 9 h. et 12 h. du matin, soit à la 12e, 15e et 18e heure après l'injection.

Voyons maintenant les résultats : de ces 16 animaux tuberculeux qui ont réagi le 6/6/13, 9 présentent déjà la suppuration caractéristique à 1 h. de l'après-midi, soit 4 heures après la première instillation. Parmi les 7 animaux restants qui furent instillés à 1 h. une 2e fois, la suppuration était nettement positive chez 5 à 5 h. du soir, soit 8 heures après la 1re instillation; chez les deux animaux restants, n° 4 et n° 9, la réaction oculaire n'était encore que douteuse à la 8e heure, et négative le lendemain.

Le 21/10/13 à 2 heures de l'après-midi, soit 29 heures après la 1re instillation, 9 des 14 réactions positives étaient encore positives.

Le 22/10/13 à 10 h. du matin, soit 49 heures après la 1re instillation, le n° 11 seul, quoiqu'instillé qu'une seule fois, présente encore une réaction positive.

En résumé, de ces 16 animaux tuberculeux l'oculo-réaction en avait décelé 9 en-déans 4 heures et 14 en-déans 8 heures, les 2 restants étaient et sont demeurés douteux, à moins qu'ils n'aient présenté la suppuration durant la nuit du 20 au 21/10.

La température vaginale annotée le matin du 20/10/13 à 9,25 h., comparée à celle indiquée à 5,35 h. du soir par le même tnermomètre resté à demeure dans le vagin durant toute la journée, démontre que l'ascension diurne et vespérale ne dépasse pas la normale.

Les thermo-réactions rectale et vaginale qui surviennent après

les injections de tuberculine se superposent complètement : on note, de part et d'autre, 14 réactions nettement positives, 1 réaction douteuse chez le n° 4 dont la réaction oculaire est également douteuse et une réaction complètement négative chez le n° 1 dont la réaction oculaire est cependant positive. Le n° 9, à réaction oculaire douteuse, a présenté une thermo-réaction caractéristique.

La thermo-réaction et l'oculo-réaction ont donc décelé le même nombre d'animaux tuberculeux, mais pour celle-ci les 2 restants sont suspects, tandis que pour celle-là un seul est suspect et l'autre est complètement négatif et aurait donc dû être classé comme indemne si l'oculo-réaction du 20/10/13 et l'injection du 6/6/13 ne démontraient son infection tuberculeuse.

Les deux étables des expér. VI et VII sont, depuis 1906, réservées exclusivement à des bœufs tuberculeux; depuis cette même année on y plaçait au fur et à mesure les jeunes bœufs achetés qui réagissaient à la tuberculination immédiate et ceux qui s'étaient infectés dans les autres étables de bœufs. Chaque année aussi, tous les bœufs restants de cette étable étaient retuberculinés par le médecin vétérinaire. Jusqu'en 1912, les bœufs de cette étable furent vaccinés annuellement par des bacilles tuberculeux enfermés dans des sacs de roseau.

La tuberculination et la vaccination répétées diminuent la sensibilité anaphylactique à la tuberculine injectée, comme le démontrent les réactions thermiques des 2 tableaux.

Le 6/6/13, nous avons pratiqué nous-même la tuberculination par injection de ces deux étables et le 15/10/13 l'oculo-réaction par instillation de tuberculine brute.

Dans l'exp. VI, sur les 25 bœufs tuberculeux, 19 seulement présentèrent le 6/6/13 la thermo-réaction caractéristique, la réaction fut douteuse chez 2 et négative chez 4.

Par contre, l'oculo-réaction, pratiquée le 15/10/13 chez ces mêmes 25 bœufs, est positive chez 22 et négative chez 3 dont l'un présente encore une légère suspicion (n° 14).

Chez les 19 bœufs de l'exp. VII, la thermo-réaction du 6/6/13 a donné 14 réactions positives, 2 réactions douteuses et 3 réactions négatives, tandis que l'oculo-réaction du 15/10/13 nous apporte 17 réactions positives, seulement deux réactions douteuses et aucune réaction négative.

Les deux expériences VI et VII démontrent nettement la supériorité de l'oculo-réaction sur la thermo-réaction chez les animaux tuberculeux d'ancienne date et dont la sensibilité à la tuberculine a été émoussée par des vaccinations et tuberculinations antérieures.

Expér. VI.

Etable de bœufs tuberculeux

N° d'ord.	N° d'invent.	Age	T. R. 12-1-06	T. R. 17-9-06	T. R. 25-10-07	T. R. 1-7-08	T. R. 18-5-09	T. R. 15-6-10	T. R. 6-6-11	T. R. 1-11-11	T. R. 28-5-12	T. R. 6-6-13 0h	12h	15h	18h	R	O. R. 15-10-13
1	571	5 ans				—	+	?	?	?	+	8.8	9.0	8.9	9.3	—	++
2	269	9 »	?	—	—	—	—	+	—	+	+	9.0	9.9	0.0	0.3	+	+
3	151	12 »	+	+	+	+	+	—	—	—	?	8.3	0.1		0.3	+	+
4	516	6 »				—	—	+	+	—	—	8.8	8.8	9.7	9.8	?	++
5	788	5 »						+	+	+	+	8.7	0.4		9.7	+	+
6	774	5 »						—	+	+	+	9.1	1.2		1.4	•	++
7	690	6 »							—		+	8.7	0.8	0.3	0.7	+	+
8	730	14 »	+	+	—	—	—	+	+	+	+	8.5	0.2		0.0	+	+
9	789	5 »						—	—		+	9.0	1.1		0.7	+	+
10	574	5 »				—	—	+	?	—	-	8.9	9.2	9.2	8.7	—	+
11	686	6 »						—	—		+	8.6	8.8	8.9	9.4	—	+
12	687	6 »						—	—		+	8.7	1.4		0.9	+	+

Expér. VI.

Etable de bœufs tuberculeux. (Suite.)

N° d'ord.	N° d'invent.	Age	T. R. 12-1-06	T. R. 17-9-06	T. R. 25-10-07	T. R. 1-7-08	T. R. 18-5-09	T. R. 15-6-10	T. R. 6-6-11	T. R. 1-11-11	T. R. 28-5-12	T. R. 6-6-13 0h	12h	15h	18h	R.	O. R. 15-10-13
13	634	6 ans					—	—	—		—	9.1	0.6	0.1	0.1	+	+
14	913	4 »									—	9.0	0.7	0.2	9.2	+	— ?
15	906	4 »									—	8.8	9.9	0.8	0.5	+	—
16	915	4 »									—	8.7	0.1	1.3	0.9	+	—
17	693	6 »						—	—		+	8.9	1.6	1.1	0.3	+	+
18	692	6 »						—	—		+	8.7	1.2	1.3	0.9	+	++
19	575	5 »				—	—	+	+	—	+	8.8	9.4	9.4	9.4	?	+
20	791	5 »						—	+	+	+	8.8	0.7	0.7	0.2	+	++
21	578	5 »				—	—	+	+	—	—	8.6	9.4	0.1	0.0	+	+
22	771	5 »						?	+	+	+	9.1	0.0	0.5	0.2	+	+
23	580	5 »				—	—	+	?	+	—	8.4	0.7		0.0	+	+
24	525	6 »				+	—	+	—	—	+	8.8	8.7	9.2	8.0	—	+
25	572	5 »				—	—	+	+	—	+	9.0	0.0		0.8	+	++

25 { 19 + ; 2 ? ; 4 — } 22 + ; 3 —

Expér. VII.

Etable de bœufs tuberculeux.

N° d'ord	N d'invent	Age	T. R. 12-1-06	T. R. 17-9-06	T. R. 25-10-07	T. R. 1-7-08	T. R. 18-5-09	T. R. 28-5-10	T. R. 6-6-11	T. R. 1-11-11	T. R. 28-5-12	T. R. 6-6-13 0h	12h	15h	18h	R	O R. 15-10-13
1	363	8 ans		—	—	—	—	+	—	—	+	8.9	9.3	9.1	9.1	—	++
2	147	10 »	+	+	?	—	—	+	?	—	—	8.5	8.8	9.4	0.6	?	+
3	274	9 »	—	—	—	—	—	+	—	—	—	8.7	8.8	9.2	8.6	—	+
4	769	5 »							?	+	+	9.0	0.4		1.3	+	+
5	891	8 »							—		+	9.1	1.0		0.9	+	+
6	961	2 »									+	9.3	0.8	0.3	9.9	+	+
7	950	2 »									+	8.9	0.2	0.5	9.2	+	?
8	912	2 »										8.9	0.9	1.0	0.4	+	+
9	890	8 »				—	—	?	—		+	8.7	8.3	8.2	8.0	—	+
10	993	2 »										9.1	0.5	0.5	8.5	+	+
11	484	10 »		—	—	—	—	+	—	—	—	8.8	9.7	0.5	0.8	+	+
12	988	2 »										9.4	1.2	0.7	0.3	+	+
13	1016	2 »										8.8	0.7	0.3	0.8	+	+
14	911	3 »									—	8.8	9.9	0.6	9.7	+	?
15	773	5 »							—		—	8.8	1.4	1.3	0.7	+	++
16	945	2 »									+	8.5	9.9	0.8	0.8	+	+
17	573	7 »				—	—	+	—		—	8.6	8.9	9.5	8.8	?	+
18	577	7 »				—	—	+	?	+	+	9.3	0.7		0.4	+	+
19	355	10 »		—	—	?	—	+	—	—	—	8.9	0.1		9.6	+	+
															19	14 +, 2 ?, 3 −	17 +, 2 ?

Comme les bœufs tuberculeux des expér. VI et VII, les 29 vaches tuberculeuses de l'exp. VIII sont infectées pour la plupart depuis plusieurs années, ainsi que l'indique la colonne mentionnant la date de la 1re réaction thermique positive; jusqu'en 1912, ces vaches ont été également tuberculinées et vaccinées chaque année.

Ainsi que dans l'étable de l'exp. V, l'oculo-réaction commencée le matin fut suivie le soir même de l'injection de la tuberculine.

21/10/13 : 1re instillation à 3 reprises de tuberculine brute à 7 h. du matin; 2me instillation à 12 h. chez les 8 animaux qui ne présentaient pas encore la réaction caractéristique. Injection de 5 cc. de tuberculine diluée à 1/10 chez les 29 vaches à 6 h. du soir.

Le thermomètre vaginal fut placé le 21/10/10 à 9 h. 30 du matin; la température vaginale à cette heure fut annotée, ainsi que celle indiquée par le thermomètre resté à demeure, à 4 h. 40 du soir. A 4 h. 30 de ce même soir, la température rectale fut mesurée.

Le 22/10/13 la température rectale fut relevée à 6, à 9 et 12 h. du matin, soit à la 12e, 15e et 18e heure après l'injection. Le thermomètre vaginal fut retiré à 2 h. de l'après-midi du 22/10, soit 20 heures après l'injection.

Le contrôle de l'oculo-réaction qui fut quasi-continu a donné chez ces 29 vaches tuberculeuses les résultats suivants :

3 h. après la 1re instillation 2 réactions positives; 5 h. après, 21 réactions positives; 8 h. après, 27 réactions positives (en réalité 28 puisque le n° 22 était déjà positif à la 5e h.) et à la 10e h. 28 réactions positives.

Le lendemain 22/10 à 10 h. du matin, soit 27 h. après la 1re instillation, la réaction était encore positive chez 16 animaux.

Le résultat global, 10 h. après la 1re instillation, se résume donc en 28 réactions positives ou 28 suppurations caractéristiques et 1 réaction négative douteuse; celle-ci peut encore être considérée comme douteuse, et non comme négative douteuse, parce que la sécrétion oculaire tout en n'ayant été ni abondante ni muco-purulente a été persistante et qu'en outre l'œil était injecté et larmoyant.

Par contre, tout en comptant les réactions thermiques aussi largement qu'on le peut en faveur d'une réaction positive ou douteuse, la thermo-réaction mesurée à la 12e, 15e et 18e heure donne seulement 19 réactions positives, 4 réactions douteuses et encore 6 réactions négatives. La thermo-réaction mesurée par le thermomètre vaginal et en prenant même comme température initiale, non celle du soir mais celle constatée à 9,30 h. du matin, indique seulement 22 réactions positives, 3 réactions douteuses et encore 4 réactions négatives. Par conséquent, à moins d'admettre que l'oculo-réaction ne diminue la ther-

Expér. VIII.

Etable de vaches laitières tuberculeuses.

N° d'ordre	N° d'inventaire	Age	Date de la 1re TR +	Oculo-réaction. 21-10-13 av. m. 10 h.	21-10-13 ap. m. 12 h.	21-10-13 soir 2.40 h	21-10-13 soir 5 h.	22-10-13 10 h.	R	Thermo réaction — Thermom. rectal 21-10-13 4.30 h	22-10-13 6 h.	22-10-13 9 h	22-10-13 12 h	R	Thermom. vaginal 21-10-13 9 30 h	21-10-13 4.40 h.	22-10-13 2 h	R
1	130	9 ans	6-6-06	?	+	++	++	?	+++	9.0	9.3	9.4	9.9	?	8.7	9.0	0.5	+
2	90	5 »	20-9-10	—?	+	++	++	?	++	9.1	9.4	0.4	9.9	+	8.5	9.0	0.7	+
3	97	5 »	20-9-10	+	+	+++	++	+	+++	9.4	0.2	0.8	0.4	+	8.9	9.5	1.0	+
4	225	3 »	13-6-13	?	?	+	+	+	+	9.3	0.3	0.7	0.3	+	8.7	9.6	1.2	+
5	271	3 »	13-6-13	—	+	+	+	+	+	8.6	0.1	0.3	0.2	+	8.6	9.3	0.7	+
6	29	5 »	10-2-10	?	+	++	+	++	++	8.7	0.3	0.4	0.2	+	8.5	9.0	1.0	+
7	29	5 »	10-2-10	?	+	+	+	+	+	8.9	0.2	0.5	0.0	+	9.2	9.6	0.6	+
8	103	5 »	10-2-10	—	?	+	+	++	++	9.3	0.6	0.9	0.2	+	8.7	9.3	tombé	+
9	19	5 »	1-2-09	—?	+	+	+	?	+	9.2	0.3	0.9	0.1	+	9.0	9.1	1.3	+
10	213	3 »	23-12-10	—?	+	++	++	?	++	8.6	9.1	9.3	9.4	—	8.6	9.2	9.7	?
11	957	6 »	5-1-12	—?	+	+	+	+	+	9.2	9.6	9.4	9.3	?	9.2	0.2	0.6	+
12	921	7 »	13-6-13	—	+	++	+	+	+++	8.7	0.2	0.5	0.5	+	8.5	9.0	0.5	+
13	141	3 »	20-9-10	?	+	+++	++	++	+++	8.6	0.1	0.6	0.2	+	8.6	8.8	1.2	+
14	218	3 »	23-12-10	?	+	++	+	+	++	8.5	0.6	0.2	0.0	+	8.8	9.3	1.0	+
15	132	5 »	13-6-13	—	?	+	+	?	+	8.8	8.6	8.9	8.8	—	8.9	9.2	9.3	—

Expér. VIII.

Etable de vaches laitières tuberculeuses. (Suite.)

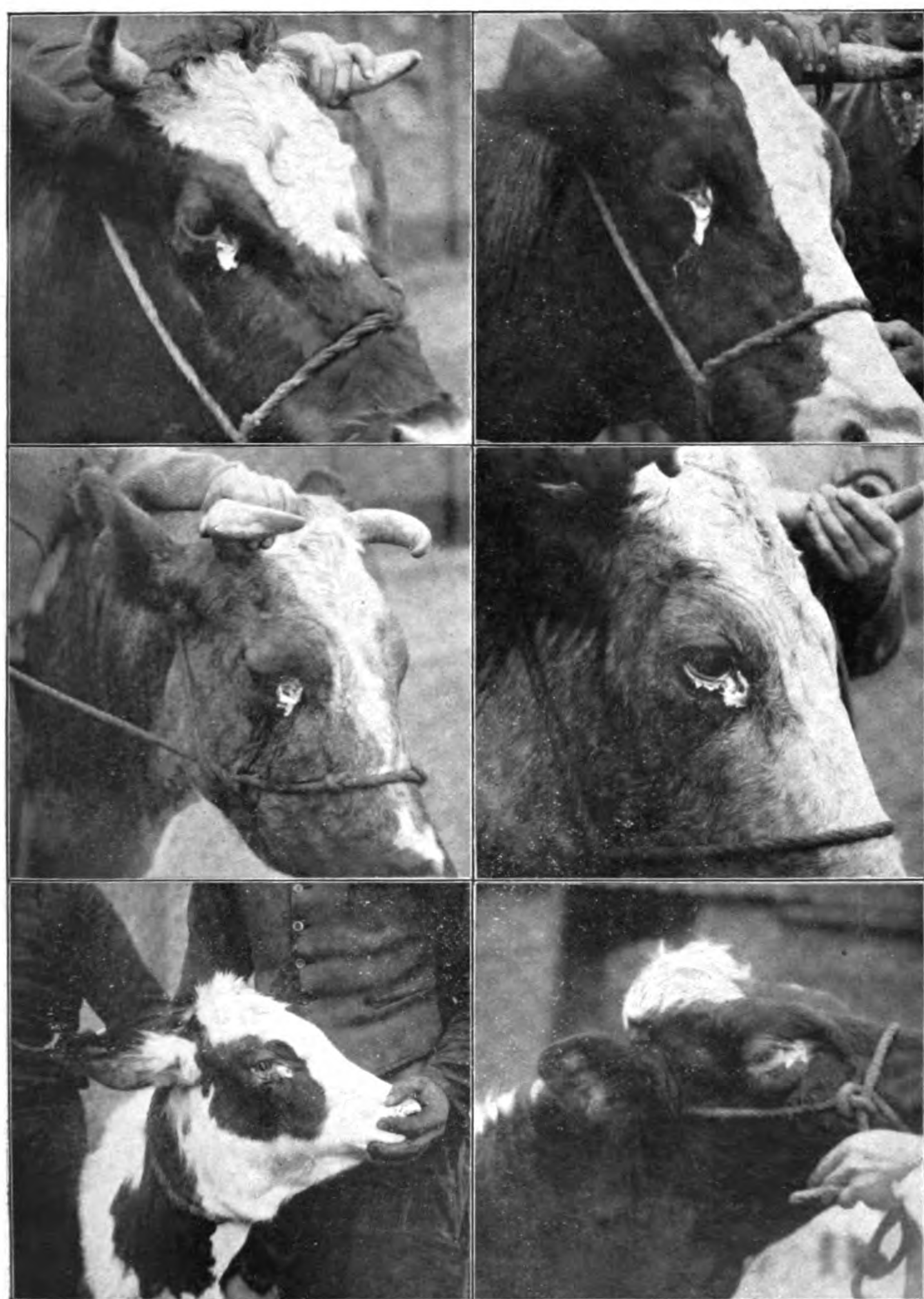
N° d'ordre	N° d'inventaire	Age	Date de la 1re TR+	Oculo-réaction. 21-10-13 av. m. 10 h.	21-10-13 ap. m. 12 h.	21-10-13 soir 2 40 h.	21-10-13 soir 5 h.	22-10-13 10 h.	R	Thermo-réaction. Thermom. rectal 21-10-13 4.30 h	22-10-13 6 h.	22-10-13 9 h.	22-10-13 12 h.	R.	Thermom. vaginal 21-10-13 9.30 h	21-10-13 4.40 h.	22-10-13 2 h.	R.
16	107	5 ans	5-1-12	—	+	++	++	+	++	0.0	9.2	8.8	8.8	?	9.0	0.1	0.2	+
17	117	3 »	20-9-10	—?	+	++	++	+	++	8.6	0.2	9.6	9.1	+	8.7	8.6	9.7	+
18	207	3 »	13-6-13	—	?	+	+	+	+	9.2	8.5	8.8	9.0	—	8.5	8.8	9.0	—
19	89	5 »	5-1-12	—	?	+	+	+	+	9.9	0.9	0.8	0.3	+	9.0	1.6	1.5	+
20	203	4 »	13-6-13	—	?	+	+	+	+	9.8	0.7	9.8	0.6	+	9.2	1 5	1.5	+
21	202	4 »	13-6-13	—	—?	+	+	—?	+	8.4	• 8.3	8.6	8.6	—	8 8	8.9	9.0	—
22	814	6 »	19-1-06	?	+	?	++	+	++	8.7	8.6	9.2	0.8	+	8.7	9.2	0.1	+
23	197	3 »	13-6-13	—	—?	—?	—?	—?	?	8.4	1.0	0.8	1.0	+	8.8	9.1	1.4	+
24	82	4 »	13-6-13	—	+	++	++	?	++	8.3	0.7	9.9	9.8	+	8.5	9.9	1.4	+
25	905	7 »	13-6-13	+	+	+	+	?	+	8.5	8.7	8.6	8.5	—	8.9	9.5	9.5	?
26	190	5 »	19-11-12	?	+	+	+	—?	+	8.6	9.0	0.2	0.7	+	8.6	8.8	0.9	+
27	990	6 »	27-7-08	—?	+	+	+	?	+	8.5	9.7	8.9	9.3	?	9.0	9.1	9.9	?
28	65	5 »	20-2-09	—?	+	+	+	?	+	8.4	8.7	9.4	0.4	+	8.8	9.1	tombé	+
29	99	6 »	20-9-10	—?	+	++	++	?	++	8.0	8.6	8.9	9.3	--	8.7	8.8	»	—
			29	2 + 8 ? 8—? 11 —	21 + 6 ? 2—?	27 + 1 ? 1—?	28 + 1—?	16 + 10 ? 3—?	28 + 1 ?				29	19+ 4 ? 6 —			29	22+ 4—

mo-réaction de l'injection consécutive, dans cette étable de vaches tuberculeuses comme dans celles de bœufs tuberculeux, la fidélité de l'oculo-réaction par rapport à celle de la thermo-réaction est notablement plus grande. Plusieurs de ces 29 vaches toussaient et présentaient les signes manifestes d'une tuberculose clinique; malgré cela, toutes, car le n° 23 n'était pas dans ce cas, ont présenté l'oculo-réaction caractéristique. Tandis que la température des animaux tuberculeux de l'expérience V est normale jusqu'au soir du jour de l'oculo-réaction, nous voyons ici qu'elle s'est élevée considérablement chez quelques-unes de ces vaches (nos 11, 16, 19, 20). Cela peut être dû en partie à une certaine absorption de tuberculine par la muqueuse oculaire, mais alors il faut admettre en outre chez ces animaux une grande sensibilité à la tuberculine absorbée car le phénomène n'est pas général. On peut aussi se demander si ce ne sont pas là des animaux à tuberculose avancée qui auraient présenté la même poussée fébrile vespérale en dehors de l'instillation. Quoique nos expériences ne nous permettent pas encore de dire jusqu'à quel point la tuberculine instillée s'absorbe, nous pouvons déjà affirmer que cette réaction générale à la suite de l'instillation de la tuberculine est plutôt exceptionnelle.

Mentionnons ici en passant que tous les animaux tuberculeux fébricitants éprouvés jusqu'ici par l'oculo-réaction dans d'autres étables, et ils sont déjà au nombre d'une dizaine, ont aussi présenté une réaction caractéristique. Ajoutons encore que d'après une série d'expériences déjà faites dans ce but, l'oculo-réaction s'est également montrée plus fidèle qu'une nouvelle injection de tuberculine chez les animaux qui venaient d'être injectés ou saturés par la tuberculine.

Résumons actuellement en un tableau synoptique les résultats de l'oculo-réaction et ceux de la thermo-réaction obtenus dans ces 4 étables d'animaux tuberculeux.

	TOTAL	Oculo-réaction			Thermo-réaction		
		+	?	—	+	?	—
Exp. V	16	14	2	0	14	1	1
» VI	25	22	0	3	19	2	4
» VII	19	17	2	0	14	2	3
» VIII	29	28	1	0	22	3	4
	89	81	5	3	69	8	12
		91 %	6 %	3 %	78 %	9 %	13 %



Oculo-réaction tout-à-fait caractéristique chez quatre vaches de l'expér. VIII et deux veaux de l'expér. IX. Photographies prises 8 heures après la première instillation.

On constate ainsi que chez ces 89 sujets tuberculeux, déjà injectés et partiellement accoutumés à la tuberculine, l'oculo-réaction a été positive chez 81, douteuse chez 5 et négative chez 3, soit 91 % OR +, 6 % OR ? et 3 % OR —. Au contraire, la thermo-réaction provoquée par injection de tuberculine ne donne que 69 réactions positives, 8 douteuses et 12 négatives, soit 78 % TR +, 9 % TR ? et 13 % TR —.

On peut discuter ces pourcentages tant qu'on veut, mais ces expériences n'en démontrent pas moins que l'oculo-réaction a dépisté plus complètement les animaux tuberculeux que la thermo-réaction; celle-ci n'a une valeur sensiblement égale à celle-là que chez le bétail pas trop tuberculeux, et non accoutumé à la tuberculine; tandis que chez les animaux tuberculeux accoutumés à la tuberculine, ou cliniquement atteints, ou fébricitants, la valeur de l'oculo-réaction comme moyen de diagnostic de l'infection tuberculeuse est notablement supérieure à celle de l'injection de la tuberculine.

Les 11 veaux, non encore tuberculinés et réunis dans l'étable de l'exp. IX, sont nés, pour la plupart, des vaches tuberculeuses de l'étable précédente (expér. VIII); ils ont été nourris avec le lait de ces vaches; en outre, ils ont séjourné fréquemment sur le fumier provenant de cette étable. De là il n'y a rien d'étonnant qu'ils se soient infectés si rapidement. Ces veaux sont nés aux dates indiquées dans le tableau; ils sont donc âgés de 4 mois jusqu'à 17 jours seulement.

La première instillation à 3 reprises de tuberculine brute fut pratiquée le 20/10/13 à 10 h. du matin; la 2me(I^2) à 3 h. de l'après-midi et la 3me instillation (I^3) le lendemain 21/10 à 7 h. du matin, à l'exception des 3 veaux (nos 2, 8 et 11) qui avaient présenté à deux reprises une réaction caractéristique.

Le 21/10, à 6 h. du soir, les 11 veaux furent injectés par 5 cc de tuberculine diluée et les températures mesurées comme il est indiqué au tableau.

D'après l'oculo-réaction, 5 de ces 11 veaux sont sûrement tuberculeux (2 de ces 5 veaux ont déjà été abattus et trouvés tuberculeux); 1 est suspect et 5 peuvent encore être considérés comme indemnes, quoique le bacille tuberculeux puisse déjà avoir pénétré dans leur organisme, mais trop récemment pour l'avoir sensibilisé à la tuberculine.

L'injection de la tuberculine, d'après les prises de température à la 12e, 15e et 18e h., donne tout au plus 4 réactions suspectes et les thermomètres à demeure placés chez les vêles seulement accusent 3 réactions positives, et encore toutes ces réactions thermiques sont-elles peu typiques.

Cette expérience démontre qu'au début de l'infection tubercu-

Expér. IX.

Etable de jeunes veaux.

N° d'ordre	N° d'inventaire	Sexe.	Date de naiss.	Oculo-réaction 20-10-13 3 h. apr. m.	20-10-13 3 h apr. m.	20-10-13 7 h. apr. m.	21-10-13 7 h. m.	21-10-13 7 h. m.	21-10-13 10h.30	21-10-13 12 h	21-10-13 3 h.	22-10-13 10 h.	R.	Thermo-réaction: Thermom. rectal. 21-10-13 5 h. soir	22-10-13 6 h. mat.	22-10-13 9 h. mat.	22-10-13 12 h. mat.	R.	Thermom. vaginal 21-10-13 9 45 h mat.	21-10-13 5 h. soir	22-10-13 3 h. soir	R.
1	256	Vêle	3-10-13	—	I²	—	—	I³	—	—	—	—	—	9.6	9.2	9.2	9.6	—	9.3	9.6	9.9	—
2	231	Taur.	26-6-13	?	"	+	+		+	+	?	—	+	9.2	9.8	0.3	9.8	?		mâle		
3	233	"	6-7-13	—?	"	?	?	I³	—	—	—	—	—	8.9	8.7	8.4	9.0	—		"		
4	235	"	6-7-13	?	"	?	—	"	—?	—	—?	—?	—	8.9	8.4	8.6	8.7	—		"		
5	232	Vêle	2-7-13	—	"	—	—	"	—	—	—	—	—	9.4	8.9	9.5	9.6	—	9.3	9.4	0.0	—
6	237	"	24-7-13	—	"	—	—	"	—	?	—	—	—	9.3	9.0	9.4	9.8	—	8.7	9.1	0.1	—
7	238	"	31-7-13	—	"	—	—	"	—?	—?	—?	?	?	9.1	0.0	9.6	9.4	?	8.7	9.1	1.2	+
8	236	"	17-7-13	—?	"	+	⧺		⧺	⧺	+	?	⧺	9.8	0.1	0.5	0.3	?	9.0	9.8	0.6	+
9	234	Taur.	6-7-13	—?	"	+	?	I³	+	+	+	?	+	9.4	0.2	9.6	9.4	?		mâle		
10	230	Vêle	24-6-13	—	"	+	?	"	?	?	+	?	+	9.4	9.3	9.5	9.4	—	8.7	9.4	0.9	+
11	213	Taur.	19-6-13	—?	"	+	+		+	+	+	?	+	1.0	9.4	9.5	9.8	—?		mâle		
													5 + 1 ? 5 —					0 + 4 ? 1 — ? 6 —				3 + 0 ? 3 —

leuse, l'oculo-réaction la décèle plus rapidement et plus sûrement que la thermo-réaction après injection.

La thermo-réaction et l'oculo-réaction, si elles sont caractéristiques, sont toutes deux spécifiques; il n'y a donc pas le moindre doute que les animaux à réaction thermique et à réaction oculaire positives des étables V à IX soient dûment tuberculeux. Si besoin encore, l'autopsie est venue confirmer la spécificité de la suppuration oculaire; outre les autopsies que nous avons faites et celles qui m'ont été signalées par des médecins vétérinaires et qui démontrent qu'en cas de réaction oculaire il y a aussi tuberculose, M. l'Inspecteur-vétérinaire VAN HUFFELEN (1), en collaboration avec M. le vétérinaire GEUDENS, directeur d'abattoir, vient de publier les résultats de l'oculo-réaction pratiquée sur 40 animaux la veille de leur abatage : les 21 sujets qui n'avaient pas présenté de suppuration se sont montrés indemnes de tuberculose, tandis que les 19 sujets qui ont présenté une réaction ont tous été trouvés porteurs de tubercules.

Pourquoi certains animaux tuberculeux, tout en étant tuberculeux et présentant la thermo-réaction, ne présentent-ils pas aussi l'oculo-réaction ? Jusqu'ici nous avons eu l'occasion de faire l'autopsie d'un seul animal de ce genre. Une génisse de 2 ans en bon état ne donna pas de réaction oculaire positive le 6/6/13, tandis que la thermo-réaction fut positive le 7/6/13. L'oculo-réaction fut renouvelée chez cet animal le 20/10/13 : il ne présenta qu'une légère sécrétion muqueuse, et une injection oculaire assez marquée; la réaction était tout au plus douteuse. Réinjecté par la tuberculine le 22/10/13, il présenta de nouveau la réaction caractéristique. Il fut abattu le jour même; l'autopsie révéla 4 à 5 petits tubercules caséo-calcaires et assez bien encapsulés dans le ganglion rétropharyngien et 1 tubercule dans le ganglion bronchique, donc une tuberculose limitée et plutôt en état de régression. Par contre, une vache qui fut abattue et autopsiée l'après-midi du même jour dut être déclarée impropre à la consommation pour tuberculose généralisée; elle avait présenté l'avant-midi la suppuration caractéristique déjà 3 heures après la 1re instillation.

Les observations faites jusqu'ici tendent ainsi à démontrer que les rares défaillances de l'oculo-réaction surviennent plutôt chez les animaux peu atteints et à tuberculose latente; en outre, la rapidité et l'intensité de la suppuration présentent souvent un rapport direct avec la gravité de l'infection tuberculeuse.

Comme on a pu le constater chez le bétail tuberculeux des

---

(1) VAN HUFFELEN. Ophthalmoreactie of opsporing van tuberculose bij 't rundvee door oogindruppeling met tuberculine. *Veeartsenijkundig Maandschrift*, Antwerpen, 1913, bl. 91.

expériences V à VIII, les défaillances de la thermo-réaction et celles de l'oculo-réaction ne se présentent pas d'ordinaire chez les mêmes animaux tuberculeux; elles doivent donc correspondre à des états tuberculeux différents. Celles de la thermo-réaction seraient ainsi les plus fréquentes en cas de tuberculose grave, alors que celles de l'oculo-réaction surviendraient surtout en cas d'infection bénigne. Ainsi l'apparition et l'évolution de la réaction oculaire nous apporte déjà quelques indications sur le degré et le stade de l'infection tuberculeuse. C'est la raison pour laquelle nous avons annoté en détail les réactions oculaires chez les animaux ci-dessus dont l'autopsie nous sera communiquée plus tard.

Les expériences sur l'oculo-réaction, tant à l'aide de la tuberculine brute que celles à l'aide de la tuberculine à 50 %, nous ayant démontré l'innocuité de cette instillation répétée et la fidélité de la réaction, nous avons adopté son application dans la pratique courante pour établir l'état tuberculeux du bétail dans les syndicats contre la tuberculose bovine (1).

Lors de la retuberculination générale, fin 1913, du bétail du syndicat de Nazareth, M. le vétérinaire VAN DE VELDE a appliqué l'oculo-réaction d'abord et l'injection de tuberculine ensuite; ces expériences sont publiées en détail dans le même fascicule de ces *Archives*; nous y empruntons les données suivantes. Dans 118 étables comprenant environ 1000 animaux tuberculinés pour la première fois en 1912, 107 animaux qui avaient présenté une thermo-réaction positive, étaient encore présents en 1913; l'oculo-réaction, pratiquée une année après la 1re tuberculination, a donné d'emblée 104 RO +, 1 R ? et 2 RO —; l'un des deux animaux au moins à RO — en 1913, mais à TR + en 1912, n'était sûrement pas tuberculeux. Dans 7 étables, sans aucune réaction en 1912 et où l'on n'avait introduit aucun animal nouveau, l'oculo-réaction démontra la présence d'un animal tuberculeux qui avait échappé à la thermo-réaction en 1912. En un mot, l'oculo-réaction a décelé du coup et sûrement 97 % des animaux tuberculeux, a redressé les rares erreurs positives de la thermo-réaction et a dépisté la plupart des erreurs négatives, relativement nombreuses, de l'injection de la tuberculine en 1912. Comme le dé-

(1) Cfr. J. F. HEYMANS, La tuberculination générale du cheptel bovin national par les syndicats contre la tuberculose bovine comme moyen d'enrayer et de supprimer la tuberculose par le bacille bovin. *Ces archives*, 1913, vol. XXIII, p. 299. — Idem, Sur l'organisation de la lutte contre la tuberculose des animaux domestiques, *Journal de la société centrale d'agriculture de Belgique*, 1912, t. LIX, p. 198 et Les syndicats de lutte contre la tuberculose bovine, ibidem 1913, t. LX, p. 144.

montre le contrôle consécutif par l'injection de tuberculine et une 2e, voire même une 3e oculo-réaction, la 1re oculo-réaction générale pratiquée en 1913 a établi pour le bétail de Nazareth un bilan sanitaire plus fidèle que la thermo-réaction en 1912.

Déjà dans 5 syndicats nouveaux, comprenant environ 700 étables avec un total d'environ 2800 animaux, l'oculo-réaction a été appliquée exclusivement pour établir l'état tuberculeux du bétail.

Comparons les résultats ainsi obtenus dans 2 de ces 5 syndicats avec ceux qu'a donnés l'injection de tuberculine dans 2 syndicats voisins.

Dans le syndicat de la commune de Becquevoort, les résultats de la tuberculination par injection pratiquée pendant la 1re moitié de 1913 se résument comme suit :

SYNDICAT DE BECQUEVOORT

Etables à TR —

33	étables	à	1	animal	=	33
46	»	»	2	animaux	=	92
24	»	»	3	»	=	72
11	»	»	4	»	=	44
5	»	»	5	»	=	25
2	»	»	6	»	=	12
3	»	»	7	»	=	21
2	»	»	9	»	=	18
1	»	»	11	»	=	11
127	étables			Total		328 animaux

Etables à TR ? et +

46 étables à 1 animal tuberculeux ou suspect.

							—	?	+
7	étables	à	1	animal	=	7 =			7
18	»	»	2	animaux	=	36 =	18	2	16
13	»	»	3	»	=	39 =	24		15
5	»	»	4	»	=	20 =	15	1	4
1	étable	»	7	»	=	7 =	6	»	1
2	étables	»	8	»	=	16 =	14	»	2

12 étables à 2 animaux tuberculeux.

							—	?	+
6	étables	à	2	animaux	=	12 =		1	11
1	étable	»	3	»	=	3 =	1		2
2	étables	»	4	»	=	8 =	4		4
2	»	»	5	»	=	10 =	6	1	3
1	étable	»	6	»	=	6 =	4		2

8 étables à 3 animaux tuberculeux.

3 étables à	3 animaux	=	9	=			2	7
1 étable »	5	»	=	5	=	2		3
2 étables »	8	»	=	16	=	10	3	3
2 » »	9	»	=	18	=	12	2	4

6 étables à 4 animaux tuberculeux.

1 étable	4 animaux	=	4	=		1	3
2 étables »	5 »	=	10	=	2	2	6
2 » »	6 »	=	12	=	4		8
1 étable »	9 »	=	9	=	5		4

2 étables à 5 animaux tuberculeux.

1 étable à	8 animaux	=	8	=	3		5
1 » »	10 »	=	10	=	5		5

1 étable à 7 animaux tuberculeux.

1 étable à	17 animaux	=	17	=	10	2	5

2 étables à 8 animaux tuberculeux.

1 étable »	10 animaux	=	10	=	2		8
1 » »	13 »	=	13	=	5		8
77 étables.	Total animaux	305	=	152 —	17 ?	136 +	

Total 204 étables avec 633 animaux { 480 — 76 % ; 17 ? 3 % ; 136 + 21 %

C'est-à-dire 204 étables avec un total de 633 animaux dont 480 ont donné une réaction négative, 17 une réaction douteuse et 136 une réaction positive, soit 76 % TR —, 3 % TR ? et 21 % TR +.

En juin et juillet 1913, l'examen du bétail du syndicat de Montaigu, commune voisine de celle de Becquevoort, les conditions d'exploitation agricole étant sensiblement les mêmes dans ces 2 communes, fut pratiqué à l'aide de l'oculo-réaction ; les résultats en sont consignés dans le tableau suivant :

SYNDICAT DE MONTAIGU.

Etables à OR —.

37 étables à	1 animal	=	37
40 » »	2 animaux	=	80
21 » »	3 »	=	63
8 » »	4 »	=	32
3 » »	5 »	=	15
1 étable »	8 »	=	8
110 étables	Total		235 animaux

Etables à OR ? et +.

		—	?	+
38 étables à 1 animal tuberculeux.				
14 étables à 1 animal	= 14 =		3	11
10 » » 2 animaux	= 20 =	10	1	9
10 » » 3 »	= 30 =	20	4	6
1 étable » 4 »	= 4 =	3		1
1 » » 5 »	= 5 =	4	1	
2 étables » 6 »	= 12 =	10		2
14 étables à 2 animaux tuberculeux.				
13 étables à 2 animaux	= 26 =		6	20
1 étable » 3 »	= 3 =	1	1	1
5 étables à 3 animaux tuberculeux.				
4 étables à 3 animaux	= 12 =		1	11
1 étable » 5 »	= 5 =	2	3	
1 étable à 4 animaux tuberculeux.				
1 étable à 4 animaux	= 4 =			4
2 étables à 5 animaux tuberculeux.				
1 étable à 5 animaux	= 5 =			5
1 » » 6 »	= 6 =	1		5
1 étable à 12 animaux tuberculeux.				
1 étable à 28 animaux	= 28 =	16	1	11
1 étable à 17 animaux tuberculeux				
1 étable à 21 animaux	= 21 =	4		17
62 étables — Total animaux	195 =	71 —	21 ?	103 +

Total des étables 172 avec 430 animaux	306 —	71 % OR —
	21 ?	5 % OR ?
	103 +	24 % OR +

Par conséquent, 172 étables avec un total de 430 animaux dont 306 ont présenté une réaction oculaire nulle, 21 une réaction douteuse et 103 une réaction positive, soit 71 % OR—, 5 % OR ? et 24 % OR +.

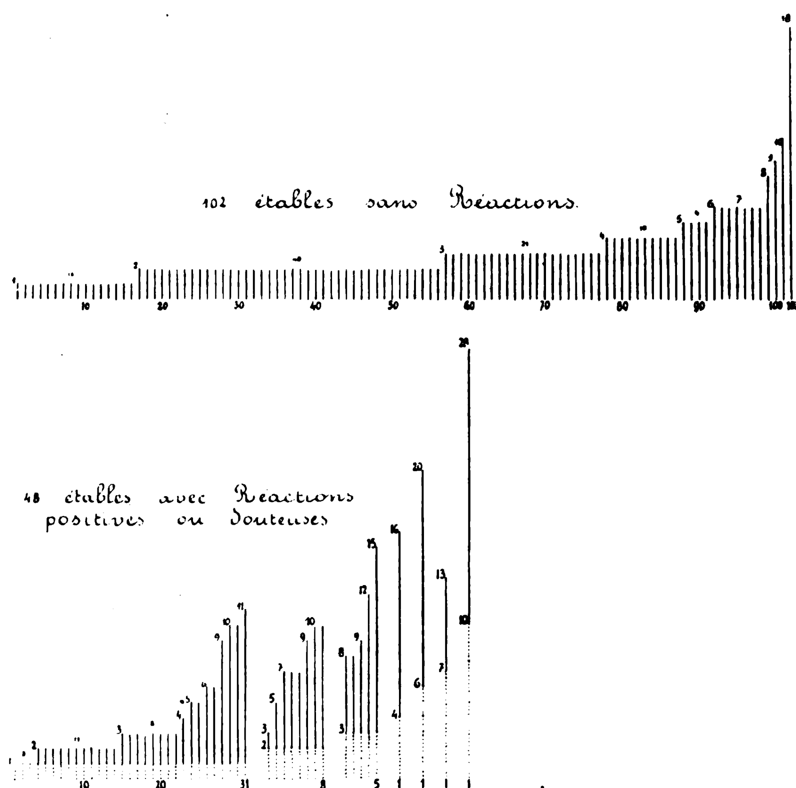
Donc l'oculo-réaction a décelé à Montaigu 24 % d'animaux tuberculeux, tandis que la thermo-réaction dans le village contigu de Becquevoort n'en a renseigné que 21 %.

Dans le syndicat de la commune de Lennick-St-Martin, la tuberculination générale du bétail par injection fut pratiquée en avril-mai 1913, et la réaction thermique fut mesurée ici par le thermomètre vaginal à demeure, qui ne laisse évidemment pas échapper de réactions.

SYNDICAT DE LENNICK-ST-MARTIN

Etables à TR —

16	étables	à	1	animal	=	16
40	»	»	2	animaux	=	80
21	»	»	3	»	=	63
10	»	»	4	»	=	40
4	»	»	5	»	=	20
7	»	»	6	»	=	42
1	étable	»	8	»	=	8
1	»	»	9	»	=	9
1	»	»	10	»	=	10
1	»	»	18	»	=	18
102	étables.			Total		306 animaux.



Syndicat de Lennick-St-Martin.

Etable à T R ? et +

		−	?	+
31 étables à 1 animal tuberculeux.				
3 étables à 1 animal	= 3 =			3
11 » » 2 animaux	= 22 =	11	3	8
8 » » 3 »	= 24 =	16	1	7
1 étable » 4 »	= 4 =	3		1
2 étables » 5 »	= 10 =	8		2
2 » » 6 »	= 12 =	10		2
1 étable » 9 »	= 9 =	8		1
2 étables » 10 »	= 20 =	18	1	1
1 étable » 11 »	= 11 =	10		1
8 étables à 2 animaux tuberculeux.				
1 étable à 3 animaux	= 3 =	1	2	
1 » » 5 »	= 5 =	3		2
3 étables » 7 »	= 21 =	15		6
1 étable » 9 »	= 9 =	7	1	1
2 étables » 10 »	= 20 =	16	1	3
5 étables à 3 animaux tuberculeux.				
2 étables à 8 animaux	= 16 =	10		6
1 étable » 9 »	= 9 =	6		3
1 » » 12 »	= 12 =	9	1	2
1 » » 15 »	= 15 =	12		3
1 étable à 4 animaux tuberculeux.				
1 étable à 16 animaux	= 16 =	12	2	2
1 étable à 6 animaux tuberculeux.				
1 étable à 20 animaux	= 20 =	14		6
1 étable à 7 animaux tuberculeux.				
1 étable à 13 animaux	= 13 =	6		7
1 étable à 10 animaux tuberculeux.				
1 étable à 28 animaux	= 28 =	18	3	7
48 étables — Total	302 animaux. =	213 —	17 ?	72 +

Total 150 étables avec 608 animaux { 519 — 85 %, 17 ? 3 %, 72 + 12 %

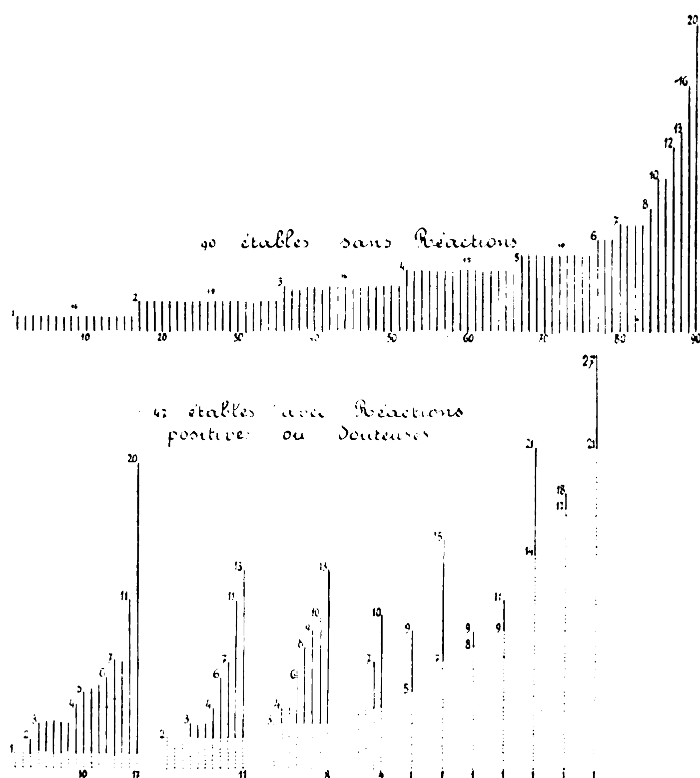
En résumé : 150 étables comprenant 608 animaux dont 519 réactions négatives, 17 réactions douteuses et 72 réactions positives, soit 85 % TR —, 3 % TR ? et 12 % TR +.

A Gaesbeek, village contigu de Lennick-St-Martin, les conditions d'exploitation agricole étant aussi sensiblement les mêmes, le bétail fut examiné en octobre-novembre 1913 par l'oculo-réaction.

SYNDICAT DE GAESBEEK.

Etables à OR —

16	étables	à	1	animal	= 16
19	»	»	2	animaux	= 38
16	»	»	3	»	= 48
15	»	»	4	»	= 60
10	»	»	5	»	= 50
3	»	»	6	»	= 18
4	»	»	7	»	= 28
1	étable	»	8	»	= 8
2	étables	»	10	»	= 20
1	étable	»	12	»	= 12
1	»	»	13	»	= 13
1	»	»	16	»	= 16
1	»	»	20	»	= 20
90	étables			Total	347 animaux



Syndicat de Gaesbeek.

Etables à OR ? et +

		—	?	+
17 étables à 1 animal tuberculeux.				
2 étables à 1 animal	= 2 =			2
1 étable » 2 animaux	= 2 =	1		1
5 étables » 3 »	= 15 =	10	2	3
1 étable » 4 »	= 4 =	3	1	
3 étables » 5 »	= 15 =	12	3	
1 étable » 6 »	= 6 =	5		1
2 étables » 7 »	= 14 =	12		2
1 étable » 11 »	= 11 =	10		1
1 » » 20 »	= 20 =	19		1
11 étables à 2 animaux tuberculeux.				
3 étables à 2 animaux	= 6 =			6
3 » » 3 »	= 9 =	4	3	2
1 étable » 4 »	= 4 =	2	2	
1 » » 6 »	= 6 =	4	2	
1 » » 7 »	= 7 =	5		2
1 » » 11 »	= 11 =	9	1	1
1 » » 13 »	= 13 =	11	2	
8 étables à 3 animaux tuberculeux.				
1 étable à 3 animaux	= 3 =			3
2 étables » 4 »	= 8 =	2	1	5
1 étable » 6 »	= 6 =	3		3
1 » » 8 »	= 8 =	5		3
1 » » 9 »	= 9 =	6	1	2
1 » » 10 »	= 10 =	7	1	2
1 » » 13 »	= 13 =	10	1	2
4 étables à 4 animaux tuberculeux.				
2 étables à 4 animaux	= 8 =			8
1 étable » 7 »	= 7 =	3	1	3
1 » » 10 »	= 10 =	6	1	3
1 étable à 5 animaux tuberculeux.				
1 étable à 9 animaux	= 9 =	4	1	4
1 étable à 7 animaux tuberculeux.				
1 étable à 15 animaux	= 15 =	8	2	5
1 étable à 8 animaux tuberculeux.				
1 étable à 9 animaux	= 9 =	1		8
1 étable à 9 animaux tuberculeux.				
1 étable à 11 animaux	= 11 =	2	3	6
1 étable à 14 animaux tuberculeux.				
1 étable à 21 animaux	= 21 =	7	5	9
1 étable à 17 animaux tuberculeux.				
1 étable à 18 animaux	= 18 =	1	1	16
1 étable à 21 animaux tuberculeux.				
1 étable à 27 animaux	= 27 =	6	8	13
47 étables	Total 337 animaux =	178 —	42 ?	117 +

Total 137 étables avec 684 animaux { 525 — 77 % ; 42 ? 6 % ; 117 + 17 %

Dans ces 137 étables, avec un total de 684 animaux, on a donc obtenu les résultats suivants : 525 réactions négatives, 42 réactions douteuses et 117 réactions très nettement positives, soit 77 % OR —, 6 % OR ? et 17 % OR +. Donc 5 % de réactions oculaires positives en plus que par injection et thermomètre à demeure dans la commune voisine de Lennick-St-Martin.

Sans vouloir prétendre que l'état tuberculeux du bétail est absolument identique à Becquevoort et à Montaigu, ou à Lennick-St-Martin et à Gaesbeek, l'application de l'injection dans deux de ces communes et celle de l'oculo-réaction dans les deux autres démontrent néanmoins qu'à 2 reprises l'oculo-réaction indique un pourcentage plus élevé d'animaux tuberculeux que la thermo-réaction.

Appelons maintenant un instant l'attention sur les réactions douteuses. A Becquevoort comme à Lennick-St-Martin la thermo-réaction a donné 3 % de réactions douteuses, tandis qu'à Montaigu l'oculo-réaction renseigne 5 % et à Gaesbeek 6 % de réactions douteuses; le nombre des animaux simplement suspects indiqué par l'oculo-réaction est donc à peu près double de celui que donne la thermo-réaction et en voici la raison. A la suite de nombreuses discussions scientifiques, différents pays, et entre autres la Belgique, ont publié un règlement qui stipule qu'à partir de tel degré de réaction thermique un animal a réagi et doit être déclaré tuberculeux et aussi qu'en dessous de tel degré de réaction un animal n'a pas réagi et doit être déclaré indemne. Il y a là une limite officielle et artificielle qui prête à la critique et à l'erreur; ici comme en tout, il ne faut pas seulement peser ou mesurer, mais aussi apprécier et juger.

Les indications des sécrétions oculaires se préciseront évidemment de plus en plus par une longue pratique; les médecins vétérinaires acquerront peu à peu le coup d'œil dans le diagnostic des réactions oculaires; en attendant, nous leur recommandons de ne considérer comme négatives que les réactions oculaires absolument nulles et de mettre un point d'interrogation dès qu'il y a la moindre réaction suspecte, et cela restera peut-être pour bien longtemps une prudente précaution. On évite ainsi plus complètement de déclarer indemnes certains animaux en réalité tuberculeux mais qui, au moment du contrôle et d'après les dires des propriétaires, n'ont présenté qu'une réaction insuffisante.

D'autre part, nous recommandons encore plus instamment aux médecins vétérinaires de ne considérer comme positives que les suppurations absolument caractéristiques et de mettre également un point d'interrogation dès qu'il y a le moindre doute à ce sujet. On évite

ainsi à coup sûr de condamner comme tuberculeux des animaux qui ne le sont pas, de faire éliminer des sujets qui ont peut-être une grande valeur économique et qui, à l'autopsie même minutieuse, ne révèlent aucune lésion tuberculeuse.

Le nombre des animaux, classés ainsi comme suspects, peut de ce chef devenir relativement considérable; il est constitué d'une part par des sujets en grande partie indemnes dont la réaction oculaire est quasi négative et d'autre part par des animaux en grande partie tuberculeux et dont la réaction oculaire a été simplement insuffisante ou fugace. Tandis que la réinjection de la tuberculine, même après un laps de temps assez considérable, donne assez souvent des résultats contradictoires et erronés, l'oculo-réaction peut être répétée immédiatement ou plus tard et ses résultats sont presque toujours concordants. Par conséquent, d'après l'oculo-réaction, un animal ne sera déclaré indemne ou atteint de tuberculose qu'à bon escient; dès qu'il y a le moindre doute dans l'un ou dans l'autre sens, il est déclaré suspect et on recommence l'oculo-réaction aussi souvent que nécessaire, jusqu'à ce qu'on peut affirmer que l'animal est indemne ou tuberculeux, sans aucune crainte de jamais se tromper pratiquement (1).

Comme l'oculo-réaction a jusqu'ici été appliquée sur tout le bétail de 6 syndicats, et aussi sur une partie du bétail dans 15 autres syndicats, le nombre de médecins vétérinaires et de propriétaires qui ont pu la comparer avec la tuberculination par injection est déjà considérable. La tuberculination par injection est certes une besogne peu agréable et très asservissante, puisque les prises répétées de température doivent être faites à des heures fixes. Aussi n'est-il pas étonnant que les médecins vétérinaires, dès qu'ils connaissent l'oculo-réaction, en deviennent immédiatement grands partisans. Pour faciliter son application et conserver leur liberté d'allure, tous les médecins vétérinaires des syndicats se sont adjoint dans chaque syndicat

---

(1) Dans le travail sus-mentionné p. 519, C. Titze disait encore : « Bei der Tuberkulosetilgung würde man bald recht unangenehme Erfahrungen machen, wenn man auf Grund des negativen Ausfalls' der örtlichen Tuberkulinproben Rinder als tuberkulosefrei erklären wollte ». Ces expériences désagréables, nous les avons déjà vécues bien des fois à la suite des tuberculinations par injection, mais non encore à la suite des tuberculinations par oculo-réaction. De fait, celle-ci dépiste la tuberculose dans le rapport de 95 à 97 %, tandis que l'injection ne le fait en moyenne qu'à raison de 90 %; en outre, si on répète l'instillation en cas de réaction négative quelque peu suspecte, ainsi que nous venons de le dire, le nombre des animaux réellement infectés qu'on déclarera indemnes sera inférieur à 2 %, et encore sont-ce, en général, les animaux à tuberculose fermée, tandis que le contraire est vrai pour la thermo-réaction.

2-4 aides intelligents auxquels ils apprennent à dresser les inventaires du bétail, à instiller la tuberculine, à regarder et à annoter à titre de renseignement les réactions oculaires. De la sorte le médecin vétérinaire peut se consacrer entièrement à la surveillance des opérations, à l'examen clinique du bétail, au contrôle spécial des réactions oculaires, et si son temps est très limité et s'il peut avoir suffisamment de confiance dans ses agents et dans le propriétaire, il peut se contenter d'une seule visite à l'étable dans le courant de l'après-midi pour enregistrer les résultats de l'oculo-réaction.

Si les propriétaires avaient, contre l'injection de la tuberculine, une prévention justifiée en certains points, il n'en est plus du tout de même pour l'oculo-réaction; celle-ci, se faisant en plein jour et étant terminée avant le soir, n'apporte guère de trouble dans la ferme; les animaux sont beaucoup moins manipulés et agités que par l'injection et par les prises répétées de température. De plus l'augmentation de température et leur signification, d'où l'on conclut la réaction et l'infection, ne sont comprises que par le plus petit nombre de propriétaires. Tous, par contre, regardent avec curiosité l'œil instillé et le surveillent: ils voient le pus apparaître chez tel animal et ne pas apparaître chez tel autre, et lorsqu'on leur a dit que pus = tuberculose, pas de pus = pas de tuberculose, ils ont déjà fait le diagnostic avant l'arrivée du médecin vétérinaire, qui n'a qu'à contrôler et presque toujours qu'à l'enregistrer comme tel. La conviction du propriétaire, que tel animal est tuberculeux, est faite, car il a vu le pus se produire, alors que tel animal voisin n'a rien présenté; ayant vu le pus pendant des heures chez cet animal, cette conviction s'est gravée dans sa mémoire, il n'oublie plus cet animal; des semaines et des mois plus tard, il sait encore vous dire que tel animal a réagi et est tuberculeux et tel autre ne l'est pas.

Enfin, pour convaincre les sceptiques quand même et qui ne croient pas encore à la signification de la suppuration oculaire, on peut répéter l'oculo-réaction chez les mêmes animaux, dont les tuberculeux présenteront toujours la réaction et les indemnes pas. En outre, comme l'instillation de la tuberculine, celle-ci étant peu ou pas absorbée, ne provoque pas d'ordinaire la fièvre, il n'y a pas ce malaise général que l'injection détermine assez souvent, pas de diminution de lait chez les vaches laitières, pas d'avortement attribué à tort ou à raison à l'injection.

Nous n'avons jamais observé et aucun propriétaire n'a signalé jusqu'ici que l'instillation de la tuberculine dans l'œil ait provoqué quelque lésion durable du côté de cet organe, ce qu'il n'aurait pas manqué de faire, s'il avait vu quelque chose et il a certainement regardé de très près et longtemps.

Avec le concours des aides, des propriétaires et des syndicats, l'application de l'oculo-réaction par le médecin vétérinaire est ainsi réduite à sa plus simple expression; en allant d'étable à étable et en faisant la 1re instillation, p. ex. de 7-10 heures du matin, la 2me de 11-2 h. et le dernier contrôle de 4-6 h., une équipe de 2 aides peut facilement en un jour pratiquer l'opération chez 100-200 animaux et plus; le bétail de toute une commune peut être examiné en une semaine et chaque médecin vétérinaire peut facilement tenir sous le contrôle continu de l'oculo-réaction tout le bétail de sa clientèle, spécialement avec le concours des dirigeants des syndicats contre la tuberculose bovine.

Comme d'autre part les propriétaires n'ont plus aucun grief contre l'examen répété de leur bétail par l'oculo-réaction, celle-ci deviendra rapidement très populaire et elle pourra être appliquée au cheptel national tout entier, ce qui n'a jamais été le cas pour la tuberculination par injection, et ce qui est pourtant indispensable pour une lutte systématique et radicale contre la tuberculose.

D'après nous, la raison principale pour laquelle l'examen répété du bétail par injection de la tuberculine ne s'est pas généralisé et qu'ainsi l'espoir qu'on avait fondé sur elle dans la lutte contre la tuberculose ne s'est pas réalisé, est que l'injection de la tuberculine n'est pas suffisamment inoffensive. Dès le début de l'ère de la tuberculination, NOCARD (1) avait déjà, tout en proclamant que l'injection de tuberculine est absolument sans danger, reconnu que l'aggravation des lésions tuberculeuses sous l'influence de la tuberculine injectée peut se produire, mais d'une manière tout à fait exceptionnelle; il avoue, en effet, avoir observé trois exemples de ce genre sur 3500 injections de tuberculine qu'il avait pratiquées personnellement. C'est encore trop, car à côté des aggravations immédiates qui sont incontestables, il y en a de lointaines qui n'échappent pas à l'observation attentive et prolongée des étables tuberculinées. Ajoutez-y les autres inconvénients immédiats, déjà mentionnés plus haut, et on comprendra que les propriétaires n'ont jamais été grands partisans des injections. Aussi longtemps que cette injection de la tuberculine, malgré son application et interprétation difficiles, et malgré ses inconvénients, était le meilleur procédé pour déceler l'infection tuberculeuse, on pouvait et on devait, en faisant la part du feu, lui donner la préférence. Mais en présence des résultats si concordants que nous a donnés l'instillation répétée de tuberculine, nous nous

---

(1) Conférence faite par NOCARD à Montargis en 1895. Cfr. A. ANGOT. *La tuberculose bovine*. Orléans, 1896. HUTYRA u. MAREK. *Spez. Path. u. Therapie der Haustiere*, Iena, 1910, S. 576.

refusons à conseiller encore l'injection de la tuberculine et nous recommandons exclusivement l'oculo-réaction, quitte à contrôler, dans les cas exceptionnels, ses résultats par les autres méthodes de tuberculination, si l'on désire pour l'une ou l'autre raison suffisante avoir une plus grande certitude.

Sur notre demande, MM. les Inspecteurs-vétérinaires, chacun dans sa circonscription, ont assisté aux diverses applications de l'oculo-réaction dans les étables du Ministère de la Justice, comme aussi dans les syndicats. Les 8 rapports, qu'ils firent parvenir à M. le Ministre de l'Agriculture, furent tous favorables à l'oculo-réaction; aussi celle-ci vient-elle d'être officiellement reconnue. Il est à espérer dès lors que l'application de l'oculo-réaction deviendra rapidement générale en Belgique et que tous les sujets tuberculeux dans chaque étable seront ainsi connus des propriétaires; ceux-ci pourront ensuite, en connaissance de cause, prendre des mesures efficaces pour préserver les étables et les animaux encore indemnes, et pour éliminer les animaux qui sont déjà infectés, avant tout ceux à tuberculose ouverte.

En tenant compte des expériences relatées dans ce travail et des applications beaucoup plus nombreuses faites dans la pratique, nous croyons pouvoir formuler les conclusions suivantes :

CONCLUSIONS.

1° La suppuration caractéristique déterminée par l'instillation répétée de tuberculine brute apparaît en moyenne en déans 3 à 10 heures et elle est spécifique de l'infection tuberculeuse.

2° Chez les animaux indemnes de tuberculose, cette instillation ne provoque pas la suppuration; la réaction oculaire est pratiquement nulle dans 95 à 97 %; une sécrétion muqueuse plus abondante que normalement s'observe dans 3 à 5 % des cas.

3° Chez les animaux tuberculeux non accoutumés à la tuberculine, l'oculo-réaction est nettement positive dans environ 95 %, douteuse dans environ 3 % et complètement négative dans 1 à 2 % seulement. Elle est donc déjà plus fidèle que la thermo-réaction.

4° Chez les animaux tuberculeux accoutumés à la tuberculine par injections antérieures, anciennes ou récentes, la fidélité de l'oculo-réaction dépasse de 10 à 20 % celle de la thermo-réaction.

5° Chez les animaux à température normalement élevée (vaches en état de gestation avancée, veaux, etc.), chez ceux à température fébricitante par infection tuberculeuse ou par une autre cause, qu'on ne peut tuberculiner par injection, l'oculo-réaction donne des résultats aussi fidèles que chez les animaux à température normale.

6° Chez les animaux à tuberculose débutante, la réaction oculaire décèle l'infection tuberculeuse plus tôt et plus sûrement que la thermo-réaction, surtout qu'une infection débutante s'accompagne assez souvent de fièvre.

En général, les erreurs négatives de l'oculo-réaction sont donc plus rares que celles de la thermo-réaction.

7° La suppuration oculaire intercurrente pouvant simuler la suppuration spécifique ne s'observe presque jamais, tandis que les poussées fébriles intercurrentes non spécifiques sont assez fréquentes; les erreurs positives de l'oculo-réaction seront donc également beaucoup plus rares que celles de la thermo-réaction.

8° L'oculo-réaction est beaucoup plus inoffensive que l'injection de tuberculine car celle-ci, alors même qu'elle ne détermine pas l'hyperthermie caractéristique, provoque encore une action générale et focale qui peut aggraver l'état tuberculeux, rendre malade, diminuer la lactation, etc.

9° L'instillation de la tuberculine dans l'œil ne provoque aucune lésion persistante du côté de cet organe.

10° L'opération de l'oculo-réaction est beaucoup plus pratique pour le médecin vétérinaire et pour le propriétaire, puisqu'elle peut généralement être terminée en moins de 12 heures; que 100 à 200 animaux répartis en 20 à 30 étables voisines peuvent facilement être examinés en un jour.

11° La suppuration oculaire qui persiste pendant des heures est vue et comprise par tout propriétaire, qui est dès lors convaincu de la réalité de l'infection tuberculeuse et oublie moins facilement les animaux qui l'ont présentée.

12° En cas de réaction douteuse ou même de réaction positive, l'oculo-réaction peut être répétée sur le même œil ou sur l'autre œil, immédiatement ou plus tard, et préciser ou confirmer ainsi le diagnostic.

13° L'oculo-réaction, pouvant être répétée à volonté, permet d'instituer un contrôle constant des étables indemnes et de constater ainsi immédiatement si le bacille s'y est introduit.

Dans les étables mixtes, c'est-à-dire à bêtes indemnes et tuberculeuses, le contrôle constant par l'oculo-réaction (mensuel, trimestriel, semestriel ou annuel) démontre la présence ou l'absence d'une bête tuberculeuse contagieuse, conséquemment l'urgence ou l'inutilité d'un examen clinique et de la recherche du bacille dans les excreta.

14° En un mot l'oculo-réaction est plus fidèle, plus inoffensive et plus pratique que l'injection de la tuberculine et les autres réactions locales; elle mérite de devenir la méthode de choix, d'abord pour

reconnaître et ensuite pour combattre l'infection tuberculeuse du bétail.

15° Appliquée méthodiquement par tous les propriétaires de bétail, réunis en des syndicats contre la tuberculose bovine qui constituent en même temps une assurance mutuelle contre les pertes déterminées par la tuberculose, elle empêchera que les étables indemnes deviennent des foyers et permettra, en éliminant immédiatement les animaux cliniquement atteints et ensuite tout animal tuberculeux, d'éteindre peu à peu ces foyers eux-mêmes.

Sur les résultats des retuberculinations dans le syndicat contre la tuberculose bovine de Nazareth

PAR

G. VAN DE VELDE
Médecin-vétérinaire du syndicat.

La fondation du syndicat contre la tuberculose bovine dans la commune de Nazareth fut décidée en juin 1912; les tuberculinations par l'injection de 5 cc. de tuberculine diluée au dixième et prises de température à la 12e, 15e et 18e heure furent commencées en septembre et terminées fin décembre 1912. 149 étables ont été tuberculinées. Elles se divisent en 76 étables dites indemnes, parce que l'injection n'y a provoqué aucune réaction positive ou douteuse et en 73 étables avec bêtes tuberculeuses, car un ou plusieurs animaux avaient présenté des réactions positives ou douteuses. Ces 149 étables comprenaient un total de 1158 animaux, dont 894 ou 77 % avaient présenté une réaction négative et 264 ou 23 % une réaction positive ou douteuse (1).

Dans les diverses réunions du syndicat nous avions exposé aux propriétaires du bétail le triple but de cette association à savoir : 1° préserver les étables encore indemnes, 2° épurer les étables à tuberculose commençante et enfin 3° éteindre les étables foyers; nous avons expliqué avec force détails toutes les mesures indispensables pour atteindre ce triple but : dans les étables encore indemnes, ne pas introduire d'animaux tuberculeux; dans les étables à tuberculose commençante, isoler et éliminer l'unique animal tuberculeux; dans les étables foyers, isoler au moins les animaux à

(1) Comparez J. F. Heymans : La tuberculination générale du cheptel bovin national par les syndicats contre la tuberculose bovine comme moyen d'enrayer et de supprimer la tuberculose par le bacille bovin. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1913, Vol. XXIII, page 289.

tuberculose ouverte, éliminer d'abord ceux-ci, puis peu à peu tous les animaux tuberculeux, désinfecter les étables, stériliser le lait, etc.

Continuellement nous avons veillé de notre mieux à ce que tous ces conseils soient partout mis en pratique autant que possible. Pour savoir jusqu'à quel point nous avions réussi et quels résultats nous avions obtenus au bout d'une année, nous avons de nouveau, à partir de septembre jusqu'à fin décembre 1913, visité ces 149 étables et établi l'état tuberculeux du bétail en pratiquant l'oculo-réaction (1) et, à titre de contrôle, l'injection de la tuberculine chez 1/3 environ des animaux. Ce deuxième bilan, arrêté fin décembre 1913, comparé au premier bilan arrêté fin 1912, nous accusera le passif et l'actif, ainsi que le solde des progrès réalisés.

Les 76 étables indemnes, c'est-à-dire sans réactions positives ou douteuses en 1912, avec un total de 389 animaux, se divisent, en 1913, en 3 catégories : la 1re comprend 18 étables non retuberculinées; la 2me 9 étables cette fois avec réactions positives ou douteuses et la 3me 49 étables de rechef sans réactions positives ou douteuses.

(1) Nous avons suivi la technique qui nous a été conseillée par Mr le Professeur J. F. HEYMANS et qu'il vient de décrire : L'Oculo-réaction à l'aide de l'instillation répétée de tuberculine concentrée comme moyen de déceler l'infection tuberculeuse chez le bovin. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1914, Vol. XXIV, page 55.

TABLEAU I.

Etables négatives en 1912, pas retuberculinées en 1913.

N° d'ordre	No d'invent	Date de la T R 1912	Nombre d'anim	
1	1	10-10-12	1	n'a plus de bétail.
2	5	16-10-12	1	id.
3	6	16-10-12	1	id
4	12	"	1	n'existe plus.
5	16	10-10-12	2	refusé.
6	19	20-8-12	2	id.
7	21	16-10-12	2	n'habite plus Nazareth
8	23	16-10-12	2	refusé.
9	29	"	2	id.
10	31	20-8-12	3	id.
11	33	16-10-12	3	n'habite plus Nazareth.
12	42	7-10-12	4	refusé.
13	43	16-10-12	4	id.
14	48	7-10-12	5	id.
15	50	10-10-12	5	id.
16	59	20-8-12	7	id.
17	67	6-8-12	9	n'habite plus Nazareth.
18	73	10-10-12	17	refusé.

18 étables avec . . . . . 71 animaux.

Ces 18 étables avec un total de 71 animaux comprennent donc 7 étables avec 18 animaux qui n'existent plus et 11 étables avec 53 animaux pour lesquels la retuberculination fut refusée.

En déduisant ces 18 étables avec 71 animaux des 76 étables sans réactions, en 1912, il reste 58 étables avec 318 animaux qui furent retuberculinées en 1913, d'abord par l'oculo-réaction, ensuite, en partie, par l'injection de tuberculine.

TABLEAU II.

Etables sans réactions en 1912, avec réactions positives ou douteuses en 1913.

Nº ordre	Nº d'invent.	Date de la T. R.	Nombre d'animaux	Date de l'O. R.	Total	—	?	+	
1	7	9-9-12	1 (*a*)	13-10-13	1			1 (*b*)	Le bouvillon indemne (*a*) de 1912 fut vendu ; la génisse (*b*) de 15 mois achetée pour le remplacer présente OR+ ; elle fut injectée le 16/10/13; sa température monta de 39.0 à 41.0. — Abattue le 18/12/13. — Lésions tuberculeuses des ganglions rétropharyngiens.
2	30	24-9-12	3 (*c*)	20-10-10	5	3		2 (*d*)	3 vaches (*c*) qui donnèrent naissance à 3 veaux qui furent tenus et qui ne réagirent pas, une vache fut vendue ; pas d'achat. Les 2 vaches (*d*) restantes avaient donné le 24/9/12 la 1re 38.6 — 38.5 — 38 6 — 38.5, la 2me 39.5 — 38.2 — 38.4 — 38.8; ayant toutes deux donné l'O.R. + le 20/10/13, elles furent réinjectées le 22/10/13, la 1re donna 38,5 — 38,3 — 38,4 — 38,5 et la 2me 38.3 — 39,4 — 38,4 — 39,2. donc une T. R. négative et une réaction tout au plus suspecte. L'O. R. fut répétée le 16/1/14 et la réaction était nettement positive à la 5e et la 9e heure, donc défaillances de la T. R. en 1913 et en 1912. Il sera très intéressant de contrôler ces réactions à l'autopsie.
3	32	7-10-12	3 (*e*)	30 9-13	3 (*f*)	1		2 (*g*)	2 vaches et 1 génisse (*e*); 1 vache fut vendue; vache et génisse de 1912 et 1 taurillon né depuis (*f*). Ces deux animaux de 1912 (*g*), lors de la T. R. le 7/10/12, donnèrent, le 1r 38,9 — 38,4 — 38,6 — 38,7 et la température du 2me resta constamment à 38,5. L'O. R. du 30/9/13 étant + chez tous deux, ils furent réinjectées le 29/10/13 ; la T. R. fut nettement positive chez tous deux (1o6). Donc encore 1 ou 2 défaillances de la T. R. le 7/10/12. Une vache fortement tuberculeuse fut éliminée de cette étable fin de 1910, c'est ce qui explique l'infection dans cette étable.
4	34	3-12-12	3	17-9-13	3	2		1 (*h*)	(*h*) Ce sont les 3 mêmes vaches en 1912 et en 1913; aucun achat et aucune vente. T. R. en 1912, nº 1, 38,7 — 38,3 — 38,5 — 38,5 ; nº 2, 38,9 — 39,0 — 39,0 — 39,0 ; nº 3, 38,7 — 38,5 — 38,4 — 38,5. L'O.R. du 17/9/13 fut négative chez 1 et 3, mais positive chez 2; injectée le 27/10/13, (thermomètre à demeure) elle donna 8,7 — 8,8. Les 3 vaches furent réinjectées le 21/1/14, la température mesurée par le thermomètre vaginal à demeure donna chez nº 1, 38,0 — 38,6, chez nº 2, 38 1 — 38,7. chez nº 3. 38,5 — 38,6. L'O. R. instituée le même jour fut de nouveau négative chez 1 et 3 mais positive chez le nº 2. Nous considérons donc la vache nº 2 comme tuberculeuse, parce qu'elle a donné à 2 reprises l'O. R. +, quoique à 3 reprises la T. R. fut négative. L'autopsie de cette vache serait certainement intéressante (1).
5	44	16-10-12	4	24-11-13	7 (*i*)	6	1 (*j*)		(*i*) Les 4 mêmes animaux qu'en 1912, plus 3 veaux. L'une des vaches (*j*), âgée de 15 ans, ne présentait aucune réaction le 16/10/12. L'O. R. du 24/11/13 fut douteuse à la 9e heure ; elle fut répétée le 20/1/14, elle fut douteuse à la 5e heure et quasi positive à la 9e heure, nous la considérons comme tuberculeuse, quoique la suppuration n'ait pas été tout-à-fait caractéristique, et malgré l'absence de T. R. en 1912.

6	53	23-12-12	5	10-11-13	4 (*k*)	3		1 (*l*)	(*k*) Les mêmes animaux qu'en 1912, à part une génisse qui a été vendue. La plus âgée des vaches (*l*) (8 ans) avait donné le 23/12/12, 39,0 — 38,6 — 38,4 — 38,5. L'O. R. du 10/11/13 fut positive après la 1re instillation et le resta après la seconde. Elle fut réinjectée le 20/1/14 et la température vaginale mesurée par le thermomètre à demeure s'est élevée de 38,4 à 39,5, soit de 1°1 ou réaction douteuse. L'O. R. instituée en même temps fut positive à la 5e heure. Donc défaillance complète de l'injection en 1912 et partielle 13 mois plus tard, alors que 2 O. R. nettement positives démontrent que cette vache est tuberculeuse.
7	57	24-9-12	6	27-10-13	8 (*m*)	7		1 (*n*)	(*m*) 2 sujets vendus et 4 nouveaux sujets de repeuplement; (*n*) était le 24,9/12 une génisse d'un an achetée depuis peu de temps; après injection, sa température resta à 38,6. Le 27/10/13, elle seule, parmi les 8 animaux, présenta l'O. R. + dès la 1re instillation; elle fut injectée le lendemain 28/10/13 et sa température vaginale monta de 38,8 à 41,0. Donc encore une défaillance de T. R. en 1912.
8	68	24-9-12	10	27-10-13	10 (*o*)	9		1 (*p*)	(*o*) 3 sujets vendus et 3 nouveaux. (*p*) Vache âgée de 4 ans avait donné le 24/9/12 38,7 — 38,5 — 38,8 — 38,5; elle fut la seule qui donna l'O. R. + le 27/10/13; elle fut injectée le 21/1/14 et sa température monta de 38.5 à 40,0. — Donc encore une défaillance de la T. R. en 1912.
9	76	25-11-12	25	3-9-13	14 (*q*)	13		1 (*r*)	(*q*) Le bétail adulte seul a été examiné, le jeune bétail étant en pâture à distance. (*r*) Vache âgée de 10 ans, achetée depuis l'an dernier; elle seule sur les 14 animaux donna le 3/9/13 l'O. R. positive. Celle-ci fut confirmée le 14/1/14, car après la 1re instillation la suppuration caractéristique se présenta déjà à la 5e heure. Il est donc certain que cette vache était déjà tuberculeuse au moment de l'achat.
9 étables			60		55	44	1	10	

(1) Vu le grand intérêt qu'il y avait à savoir laquelle des deux réactions disait vrai, cette vache fut abattue le 12/2/14; l'autopsie faite par MM. le Professeur HEYMANS, l'Inspecteur vétérinaire DE CAESTECKER et le Vétérinaire VAN DE WALLE révéla la présence d'un seul tubercule calcaire, absolument typique, dans le ganglion bronchique gauche.

En résumé, dans ces 9 étables, comprenant 60 animaux, où l'injection n'avait donné en 1912 aucune réaction positive ou douteuse, l'oculo-réaction pratiquée en 1913 a révélé d'abord que dans 2 étables (1 et 9) une bête tuberculeuse avait été introduite par achat. Tout propriétaire d'une étable indemne, avant d'introduire dans son étable un animal acheté, devrait s'assurer par la tuberculination que cet animal est indemne de tuberculose.

Dans les 7 étables restantes, également sans réactions en 1912, il n'y a pas eu d'achat d'animaux; malgré cela et malgré l'absence de T. R. en 1912, l'O. R. décèle en 1913 9 animaux tuberculeux; ils sont tous des sujets d'âge et non des veaux qui auraient pu s'infecter par le lait non stérilisé d'une laiterie. Comme nous n'admettons que l'infection d'animal à animal, immédiate ou médiate, nous en concluons que 7 de ces 9 animaux étaient déjà tuberculeux en 1912 et que ce sont là autant de défaillances ou d'erreurs négatives à mettre sur le compte de la T. R. mesurée à la 12e, 15e et 18e heure.

Ces 9 animaux tuberculeux dans ces 7 étables ont été décelés d'emblée par l'O. R. et celle-ci a été confirmée par l'injection consécutive de la tuberculine, par une seconde O. R., ou par l'autopsie. La nécessité de la tuberculination annuelle même des étables considérées comme indemnes, parce qu'aucune R. + ou ? ne s'y est produite, est démontrée par ces expériences; on pourra ainsi les rendre réellement indemnes et recueillir des données plus précises sur l'origine de l'infection tuberculeuse.

TABLEAU III.

Nº d'ordre	Nº d'invent.	T. R. en 1912	Nombre d'anim.	O. R. en 1913	Nombre d'anim.
1	2	10-10-12	1	2-10-13	3
2	3	10-10-12	1	15-9-13	1
3	4	16-10-12	1	16-11-13	1
4	8	24-9-12	1	27-10-13	2
5	9	20-8-12	1	17-9-13	1
6	10	20-8-12	1	11-9-13	2
7	11	23-12-12	1	26-8-13	2
8	13	20-11-12	1	13-10-13	1
9	14	23-12-12	1	30-9-13	1
10	15	9-9-12	2	10-1-13	1
11	17	20-8-12	2	26-9-13	1

Tableau III (Suite).

N° d'ordre	N° d'invent.	T. R. en 1912	Nombre d'anim.	O. R. en 1913	Nombre d'anim.	
12	18	20-8-12	2	26 11-13	2	
13	20	20-8-12	2	26-11-13	2	
14	22	16-10-12	2	16 11-13	1	
15	24	19-12-12	2	26 8-13	2	
16	25	23-12-12	2	24-9-13	2	
17	26	23-12-12	2	26 8-13	2	
18	27	23-12-12	2	26-8-13	2	
19	28	20-11-12	2	13-10-13	4	
20	35	23-12-12	3	26-8-13	2	
21	36	25-11-12	3	3-9-13	2	
22	37	9-9-12	4	22-9-13	4	
23	38	20 8-12	4	26-9-13	4	10-10-13 = T. R. —
24	39	10-10-12	4	15-9-13	3	
25	40	10-10-12	4	15 9-13	4	16-1-14 = T. R —
26	41	3-9-12	4	17-9-13	5	
27	45	20-11-12	4	13-10-13	4	
28	46	20-11-12	4	13-10-13	5	
29	47	25-11-12	4	22-9-13	3	
30	49	20-8-12	5	26-9-13	3	10-10-13 = T. R. —
31	51	20-8-12	5	17-9-13	4	
32	52	24-9-12	5	6 10-13	4	
33	54	23 12-12	5	24-11-13	4	21-1-14 = O. R —
34	55	20-11-12	5	6 10-13	6	
35	56	20-8-12	9	9-9-13	10	1 10-13 = T. R. —
36	58	6 8-12	6	11-9-13	6	
37	60	25-11-12	7	22-9-13	7	
38	61	16-10-12	8	16 11-13	8	
39	62	16-10-12	8	30-9-13	7	
40	63	7-10-12	8	30 9-13	9	
41	64	13-9-12	8	13-10 13	9	
42	65	20-8-20	8	17-9-13	9	
43	66	10-10-12	9	15-9-13	11	
44	69	23-12-12	11	24-9-13	12	
45	70	23-12-12	12	24-9-13	17	
46	71	13-9-12	13	2-10-13	14	
47	72	7-10-12	13	30-9-13	12	
48	74	26 9-12	22	29 8-13	21	
49	75	19-12-12	24	26-8-13	17	
49	étables		258		259	

Tandis que dans les 9 étables du tableau II, l'oculo-réaction avait donné 1 R. + dans 7 étables et 2 R. + dans 2 étables, nous n'avons observé aucune réaction positive ou même suspecte dans les 49 étables ci-dessus. Ces résultats négatifs ont été confirmés par l'injection de tuberculine dans 4 étables et par une 2me oculo-réaction dans 1 étable. Les thermo-réactions de 1912 et les oculo-réactions de 1913 sont d'accord pour démontrer que ces 49 étables, comprenant 258 animaux en 1912 et 259 en 1913 sont réellement indemnes de tuberculose, et elles le resteront si on n'y introduit pas le bacille tuberculeux, spécialement en achetant des animaux infectés.

En résumé, sur les 76 étables sans réactions thermiques positives ou douteuses en 1912, 18 étables, comprenant 71 animaux, n'ont pu être réexaminées. En 1913, les 58 étables restantes furent explorées d'abord par l'oculo-réaction. Celle-ci établit d'emblée que 9 d'entre elles, soit 15 %, contiennent un ou deux animaux tuberculeux : dans 2 étables par l'achat d'un animal tuberculeux, et dans 7 étables parce que l'animal déjà tuberculeux n'avait pas réagi à l'injection de 1912.

Les erreurs négatives de la tuberculination par injection en 1912 ont donc été de 7 étables sur 58, ou d'environ une étable sur 8, soit de 12 %. Ces 58 étables comprenaient en 1912 un total de 60 + 258 = 318 animaux tuberculinés, dont 7 au moins n'avaient pas réagi en 1912, soit 2 %. En d'autres mots, pour autant que cette expérience encore trop restreinte permet de généraliser, sur 100 étables où l'injection de la tuberculine n'a révélé aucune réaction, on peut présumer qu'un an plus tard 12 étables contiendront néanmoins l'un ou l'autre animal tuberculeux et que sur 100 animaux dans ces étables sans aucune réaction, 2 réagiront.

Comme tous les résultats positifs ou négatifs de l'oculo-réaction dans les 9 étables du tableau II et dans 5 étables du tableau III ont été confirmés par la thermo-réaction ou par l'autopsie, on peut déjà en conclure que l'oculo-réaction décèle plus complètement les animaux tuberculeux que l'injection de la tuberculine.

Bilan des étables indemnes 1912-1913.

76 étables avec	389 animaux	à T. R. — en 1912.	
18 »	71 »	non retuberculinés en 1913.	
58 »	318 »	à T. R. — en 1912 et retuberculinés en 1913.	

1912				1913				
						—	?	+
9 étables avec	60 animaux à T.R —			55 animaux	=	44	1	10
49 »	258 »	»	»	259 »	=	259		
58 »	318 »	»	»	314 »	=	303	1	10
						97 %	3 %	

Par conséquent, les 58 étables avec 318 animaux à R — en 1912 comprennent en 1913 un total de 314 animaux dont 303 ou 97 % à R — et 11 ou 3 % à R + ou ?.

De même que les 76 étables à T. R. — en 1912, les 73 étables avec T. R. + ou ? en 1912, avec un total de 769 animaux dont 505 à R — et 264 à R + ou ?, se divisent en 1913 en 3 catégories; 1re cat. 13 étables non retuberculinées; 2me cat. 17 étables devenues indemnes et 3me cat. 43 étables encore avec R + ou ?.

TABLEAU IV.

Etables avec T.R.+ ou ? en 1912, non retuberculinées en 1913.

Nº d'ordre	Nº d'invent.	Date de la T.R. en 1912	Nombre d'anim.	—	?	+	
1	1	13-9-12	1			1	n'existe plus.
2	3	16-10-12	2	1		1	refusé.
3	5	14-10-12	2	1		1	id.
4	10	20-11-12	3	2		1	id.
5	17	16-10-12	5	4		1	n'habite plus Nazareth.
6	18	10-10-12	5	4	1		refusé.
7	30	6-8-12	2			2	id.
8	31	6-8-12	3	1		2	id.
9	34	20-8-12	4	2		2	id.
10	38	13-9-12	6	4		2	id.
11	47	20-11-12	12	8	1	3	id.
12	63	6-8-12	17	10		7	id.
13	74	10-10-12	22	11		11	id.
13 étables			84=	48—	2 ?	34+	

Soit 13 étables avec un total de 84 animaux dont 48 à réaction négative, 2 à réaction douteuse et 34 à réaction positive.

En soustrayant ces 13 étables des 73 étables avec R + ou ? en 1912, il reste 60 étables avec un total de 685 animaux dont 457 à R — et 228 à R + ou ?. Ces 60 étables ont toutes été éprouvées, d'abord par l'oculo-réaction, ensuite, pour 34 de ces 60 étables, par l'injection de la tuberculine, et éventuellement par une 2me oculo-réaction.

Les résultats obtenus permettent de classer ces 60 étables en 2 groupes, dont l'un embrasse les étables où il n'y a plus d'animaux ayant réagi (tableau V) et l'autre les étables (tableau VI) où il y a encore des animaux à R + ou ?.

TABLEAU V.

Etables avec T.R. + ou ? en 1912 et sans O.R. et T.R. en 1913.

N° d'ordre	N° d'invent.	1912 Date de T.R. 1912	Nomb. anim.	—	?	+	1913 Date de O.R. 1913	Nomb. anim.	Date de T.R. 1913	Nomb. anim.	
1	4	20-11-12	2	1		1 (*a*)	6-10-13	1			(*a*) La vache tuberculeuse a été livrée à la boucherie.
2	6	10-10-12	3	2	1 (*d*)		2-10-13	2			(*d*) La génisse à TR ? livrée à la boucherie.
3	9	24-9-12	3	2		1 (*e*)	27-10-13	3			(*e*) La vache tuberculeuse livrée à la boucherie.
4	12	7 10-12	4	3		1 (*f*)	30-9-13	2			(*f*) » » » » »
5	13	9-9 12	4	3	1 (*g*)		22-9-13	5	1-10 13	5 —	(*g*) La réaction douteuse de 1912 chez cette vache de 4 ans. 38.6 – 38.7 — 39.5 – 38.6, n'a pas été confirmée par l'O. R. qui était complètement négative chez les 5 animaux; ceux-ci furent injectés le 1-10-13 et aucun d'eux ne présenta la moindre élévation, la vache douteuse ci-dessus de 1912 fut déclarée non tuberculeuse et l'étable est considérée comme indemne.
6	14	26-9-12	4	3		1 (*h*)	29-8-13	5			(*h*) La vache tuberculeuse a été livrée à la boucherie.
7	15	26 9 12	4	3		1 (*i*)	29-9 13	4			(*i*) » » » » »
8	19	10-10 12	6	5		1 (*j*)	15 9-13	7			(*j*) » » » »
9	20	7-10-12	8	7		1 (*k*)	30-9-13	10			(*k*) » » » » »
10	22	24-9-12	8	7		1 (*l*)	15-9-13	6	16-10-13	6 —	(*l*) La génisse positive abattue; aucune réaction thermique le 16/10/13.

11	24	9-9-12	9	8	1 (*m*)		9-9-13	10	1-10-13	10 —
12	26	25-11-12	12	11		1 (*n*)	26-8-13	11		
13	28	20-11-12	32	31	1 (*o*)		6-10-13	29		
14	29	3-9-12	34	33		1 (*p*)	9-9-13	34		
15	33	13-9-12	4	2	2 (*q*)		11-9-13	4	24-9-13	4 —
16	42	19-12-12	10	8	1 (*s*)	1 (*r*)	11-9-13	9		
17	44	9-9-12	12	10		2 (*t*)	26-9-13	12	16-1-13	12 —
17 étables			159—	139—	7 ?	13 +		154		
					20					

(*m*) Cette vache de 11 ans avait donné en 1912 la réaction suivante 38.8 — 39.7 — 39.7 — 39.0 et fut déclarée suspecte. L'O.R. du 9/9/13 fut complètement négative chez tous les animaux y compris cette vache; les 10 animaux furent injectés le 1/10/13 et il ne se présenta aucune élévation de température chez aucun animal, et la vache en question donna 38.5 — 38.4 — 38.5 — et 38.6; une 2me oculoréaction fut de même complètement négative; à la suite de quoi, cette vache et toute l'étable furent déclarées indemnes. Si on peut discuter la R douteuse de la vache de l'étable No 13, il n'en est pas de même pour la réaction douteuse chez la vache de cette étable. Puisque O.R.[1], T.R.[2] et O.R.[2] de cette année ont été toutes trois complètement nulles, nous considérons la T.R? de 1912 comme une simple poussée thermique banale, attribuée par erreur à une réaction spécifique.

(*n*) L'animal tuberculeux de 1912 était un bœuf de 5 ans, il a été éliminé, et l'étable est restée indemne.

(*o*) Dans cette étable de 32 animaux, une seule vache âgée de 15 ans donna en 1912 la température suivante: 39.0 — 38.9 — 39.8 — 39.4, réaction douteuse comme celle de l'étable No 24; abattue et autopsiée, elle fut trouvée très tuberculeuse; si elle eut été conservée, elle aurait pu devenir rapidement contagieuse et infecter l'étable qui est maintenant restée indemne.

(*p*) L'unique vache de 9 ans, ayant donné une réaction positive, a été éliminée, et l'étable est restée indemne.

(*q*) Une vache de 4 ans, dont la réaction douteuse avait été de 38.9 — 38.5 — 38.2 — 40.0 a été éliminée; une autre vache ayant donné 38.6 — 38.5 — 38.4 — 39.4 fut considérée comme douteuse. Comme l'O.R. du 11/9/13 n'a pas donné le moindre indice d'une réaction, cet animal et toute l'étable sont déclarés indemnes, ce que la tuberculination par injection confirme complètement.

(*r*) La génisse de 18 mois à R + = 39.0 — 40.2 — 39.6 — 39.6 a été éliminée. (*s*) Cette vache de 5 ans fut considérée comme douteuse parce qu'au moment de l'injection sa température était 39.7, quoique à la 12e, 15e et 18e h. elle n'eut donné que 38.7 — 38.5 — et 38.5. L'O.R. du 10/10/13 ayant été négative, l'étable est considérée comme indemne.

(*t*) Les 2 vaches tuberculeuses ont été livrées à la boucherie et l'étable est restée indemne.

TABLEAU VI

Etables avec T. R. + *ou* ? *en 1912 et en 1913.*

N° d'ordre	N° d'invent.	Date T. R. 1912	Nombre animaux	1912 T. R.			Date O.R. 1913	Nombre animaux	1913 O. R.			T. R. + ou ? éléminées	T. R. + en 1912 O. R. en 1913			T. R. ? en 1912 O. R. en 1913			T. R. — en 1912 O. R. en 1913			Pas tuberculinés en 1912 O. R. en 1913		
				—	?	+			—	?	+		—	?	+	—	?	+	—	?	+	—	?	+
1	2	24 9-12	2	1		1	15 9-13	4	3		1				1				1			2		
2	7	16-10-12	3	2		1	16-11-13	3	1		2				1						1	1		
3	8	16-10-12	3	2		1	16-11-13	3	2		1	1									1	2		
4	11	20-11-12	3	2		1	13-10-13	3	2		1				1				1			1		
5	16	26-9-12	5	4		1	29-8-13	6	5		1				1				1			4		
6	21	9 9 12	8	7		1	22-9-13	11	10		1				1				2			8		
7	23	20-11-12	8	7	1		23-6-13	9	8		1							1	4			4		
8	25	6 8 12	9	7		2	11-9-13	8	6		2				2				2			4		
9	27	3-9-12	19	18		1	9 9-13	16	15		1				1				4			11		
10	32	25-11-12	3	1		2	17-9-13	3			3	1			1						1			1
11	35	3-9-12	4	2		2	29-8-13	4	3		1	1			1				2			1		
12	36	6-8-12	5	3		2	11-9-13	7	6		1	1			1							6		
13	37	13-9-12	8	5		3	13-10 13	9	5		4				3						1	5		
14	39	20-11-12	6	4		2	13-10-13	6	5		1		1		1				3			1		
15	40	20-8-12	7	5		2	11-9-13	8	6		2	1			1				1		1	5		
16	41	20 8 12	9	7		2	26 9-13	7	5		2				2				5					
17	43	26 9-12	10	8		2	6-9-13	10	9		1	1	1						3		1	5		
18	45	13 9 12	6	3	2	1	13-10-13	6	5		1	1			1	1			1			3		
19	46	16-10-12	11	8		3	16-11-13	12	6		6				3				2		3	4		
20	48	20-11-11	17	14		3	13-10-13	18	17		1	2			1				4			13		

22	50	25-11-12	24	21	2	1	3 9 13	29	28		1	2			1				11			17		
23	51	24-9-12	10	6		4	27-10-13	11	7		4				4				2			5		
24	52	6 8-12	15	11	1	3	11-9-13	17	13		4	2			1			1	2		1	11		1
25	53	9-9-12	15	11	1	3	22-9 13	16	15		1	3			1				1			14		
26	54	13 9-12	9	4		5	11-9-13	9	5		4	2			3							5		1
27	55	10-10-12	9	4	3	2	15-9-13	7	6	1		4					1		3			3		
28	56	3 9-12	16	11		5	26-9-13	18	14		4	3			2				5		2	9		
29	57	7-10-12	7	1		6	30-9-13	6			6				6									
30	58	23-12-12	7	1		6	24-9-13	6	2		4	3			3							2		1
31	59	26 9-12	9	3		6	29-8 13	8	3		5	1			5				1			2		
32	60	20-8 12	10	4		6	17 9-13	8	4		4	2			4				1			3		
33	61	9 9-12	13	6	1	6	22 9 13	12	9		3	5			2						1	9		
34	62	3-9-12	13	6		7	26-9-13	14	8	2	4	4		1	3				5	1		3		1
35	64	7-10-12	19	11		8	30-9-13	15	9		6	3			5				3		1	6		
36	65	13-9-12	9			9	17-9-13	10	6		4	6			3							6		1
37	66	26 6-12	12	3	2	7	13-8-13	15	3		12	4			3			2				3		7
38	67	3-9 12	21	11	1	9	1-9-13	23	20		3	7			3				4			16		
39	68	19-12-12	29	21		8	26 8 13	19	14		5	3			5				12			2		
40	69	19-12-12	36	25	1	10	24-11-13	40	27	1	12	5			5			1	11		4	16	1	2
41	71	26 9-12	18	4	2	12	26 9-13	17	8		9	6			7			1	1		1	7		
42	72	26 9 12	31	16		15	4-8-13	27	19		8	8			7				9		1	9		1
43	73	3-9-12	24	7		17	29 8-13	23	13		10	8			9			1	4			10		
43			526	318	18	190		528	373	4	151	91	2	1	104	1	1	8	120	1	24	249	1	16
				61 %	3,5 %	35,5 %			71 %	1 %	28 %			2 % —			10 % —			83 % —			93,7 % —	
					39 %					29 %			107	1 % ?		10	10 % ?		145	0,7 % ?		266	0,3 % ?	
														97 % +			80 % +			16,3 % +			6 % +	

En résumé, parmi les 17 étables du tableau V, 2 étables (Nos 13 et 24) ont été déclarées indemnes parce qu'un double contrôle par l'O. R. et T. R. permet de considérer comme indemne l'unique animal à réaction douteuse qui se trouvait dans chacune de ces 2 étables.

Les 15 autres étables sont devenues indemnes parce que l'unique animal ou les 2 animaux à T. R. + ou ? qu'elles comprenaient ont été éliminés et livrés à la boucherie avant d'avoir infecté d'autres animaux et que l'O. R. et la T. R. n'y ont révélé aucune infection nouvelle.

Les 43 étables, du tableau VI, éprouvées en 1912 par l'injection de la tuberculine et prises de la température à la 12e, 15e et 18e heure, avaient donné, sur un total de 526 animaux · 318 réactions négatives, 18 réactions douteuses et 190 réactions positives, soit 61 % —, 3,5 % ? et 35,5 % + ou 39 % de R + et ?.

Examinées un an plus tard par l'oculo-réaction, ces mêmes 43 étables renseignent, sur un total de 528 animaux, 373 R —, 4 R ? et 151 R +, soit 71 % —, 1 % ? et 28 % +, ou 29 % + et ?.

L'augmentation des animaux à R — est donc de 373 — 318 = 55 ou de 71 % — 61 % = 10 %, soit 10 % en plus sur 61 % ou un sixième d'animaux indemnes en plus.

La diminution des animaux à R + ou ? (190 + 18 = 208 en 1912; 4 + 151 = 155 en 1913) est évidemment dans le même rapport : 208 — 155 = 53 animaux à R + et ? en moins, soit 29 % R + et ? en 1913, au lieu de 39 % en 1912, soit une diminution de 10 % sur les 39 % en 1912, ou un quart d'animaux tuberculeux en moins.

Cette diminution de la tuberculose dans ces 43 étables est due à ce que 91 animaux tuberculeux à R + ou ? ont été livrés à la boucherie, et aux mesures de prophylaxie prises dans ces étables, d'où il résulte que les infections nouvelles sont moins nombreuses. Sur les 208 animaux à R + ou ? en 1912, 91 avaient déjà été livrés à la boucherie, lors de l'O. R. en 1913, mais 107 animaux à thermo-réaction positive en 1912 et 10 animaux à réaction douteuse en 1912 s'y trouvaient encore. Sur les 318 sujets à thermo-réaction négative en 1912, nous en retrouvons en 1913 seulement 120 + 1 + 24 = 145, donc 173 sujets à réaction négative en 1912 avaient été vendus pour le commerce. Les 264 sujets vendus (91 à thermo-réaction positive ou douteuse et 173 sujets à thermo-réaction négative de 1912) ont été remplacés par 266 sujets nouveaux (2 en plus).

Les 107 sujets à thermo-réaction positive en 1912, examinés à l'oculo-réaction, ont donné d'emblée 104 O. R. +, 1 R ? et 2 O. R. —, soit en chiffres ronds 97 % O. R. + 1 % O. R. ? et 2 % O. R. —. En admettant que ces 107 sujets soient tous tuberculeux, ce qui n'est pas le cas, comme nous le prouvons plus loin,

l'oculo-réaction décèlerait encore du coup et sûrement 97 % des animaux tuberculeux. Tous ceux qui ont quelque pratique des tuberculinations par injection savent que la thermo-réaction après injection chez les animaux sûrement tuberculeux n'est jamais nettement positive jusqu'à concurrence de 97 %. Sur les 10 sujets à thermo-réaction douteuse en 1912, 8 ont donné une oculo-réaction positive, les deux restants une réaction douteuse et une réaction négative : ce dernier seul est effectivement indemne de tuberculose, tandis que les 9 autres, déjà à thermo-réaction douteuse en 1912, étaient, de fait, déjà tuberculeux à cette époque.

Sur les 145 sujets restants, à thermo-réaction négative en 1912, 120 ont donné une oculo-réaction négative, un seul une oculo-réaction douteuse et 24 une oculo-réaction positive, soit 83 % O. R. —, 0,7 % O. R ? et 16,3 O. R. +. Alors même que toutes ces oculo-réactions positives et douteuses indiqueraient des infections nouvelles chez des animaux encore indemnes en 1912, ce chiffre de 16,3 + 0,7 = 17 % d'infections nouvelles n'en constituerait pas moins un progrès très notable; de fait, parmi les 25 animaux à oculo-réaction positive en 1913, il y a plusieurs animaux qui étaient déjà tuberculeux en 1912, mais qui n'ont pas réagi à l'injection de la tuberculine.

Chez les 266 animaux nouveaux, nous constatons 16 + et 1 R ? soit 6,3 % d'oculo-réactions positives ou douteuses; de fait, le pourcentage des infections nouvelles chez le nouveau bétail n'est pas non plus aussi élevé, car sur ces 266 sujets nouveaux, il y a un certain nombre de sujets achetés, dont quelques-uns étaient certainement tuberculeux au moment de l'achat. En réalité, le nombre réel d'infections nouvelles chez les 145 sujets à réaction négative en 1912 et chez les 266 sujets nouveaux est incontestablement inférieur à celui révélé par l'oculo-réaction en 1913.

Si l'on examine isolément les résultats dans chacune de ces 43 étables, on peut les classer en 3 catégories : 1° résultats favorables dans la majorité des étables; 2° résultats nuls dans plusieurs et 3° résultats défavorables dans quelques-unes. Cela dépend de causes différentes, mais inhérentes à chaque exploitation (degré d'infection du bétail et mesures prises par le propriétaire), sur lesquelles nous reviendrons dans nos rapports ultérieurs.

Mais toutes ces conclusions présupposent que l'oculo-réaction est au moins aussi fidèle que la thermo-réaction après injection. Nous avons déjà, dans ce qui précède, exposé diverses expériences qui prouvent, non seulement qu'elle l'est, mais même qu'elle est plus fidèle. Nous allons encore le confirmer par diverses contre-épreuves qui consistent à pratiquer l'injection de la tuberculine chez les mêmes animaux déjà examinés antérieurement, en 1912 par cette même injection et en 1913 par l'oculo-réaction.

Nº d'ordre	Nº d'invent.		T. R^1 en 1912					O. R. en 1913					T. R.^{2} en 1913					
			Date	Nomb. anim.	—	?	+	Date	Nomb. anim.	—	?	+	Date	Nomb. anim.	—	?	+	
1	9	27	3-9-12	19	18		1	9-9-13	16	15		1 (*a*)	15-3-13	16	15		1 (*a*)	(*a*) Concordance complète entre O. R. et T. R^2.
2	10	32	25 11-12	3	1		2	17-9-13	3			3	15-10-13	3			3	Concordance.
3	11	35	3-9-12	4	2		2	29-8-13	4	3		1	5-9-13	4	3		1	Concordance.
4	12	36	6-8-12	5	3		2	11-9-13	7	6		1	20-9-13	7	6		1	Concordance.
5	14	39	20-11-12	6	4		2	13-10-13	6	5 (*a*)		1	29-9-13	6	4		2 (*a*)	(*a*) Parmi ces 6 animaux une vache de 5 ans avait donné par T.R. 8.5 – 9 6 – 1.3 – 0.0; l'O. R. fut négative et T.R^2 donne de nouveau 8.5 – 9.0 – 0.5 – 0.6, donc une erreur négative de l'O. R^1, cette vache était sûrement tuberculeuse.
6	15	40	20-8-12	7	5		2	11-9-13	8	6		2	20-9-13	8	6		2	Concordance.
7	16	41	20-8-12	9	7		2	26-9-13	7	5		2	10-10-13	7	5		2	Concordance entre T. R^1, O. R^1 et T.R^2.
8	17	43	26-9-12	10	8		2 (*a*)	6-9 13	10	9		1 (*b*)	14-10 13	10	9	1 (*b*)		(*a*) L'une de ces 2 vaches à T. R + est vendue; l'autre ayant donné le 26-9-12 : 8.8 – 8.7 – 8 5 – 0.1 fut considérée comme positive; l'O. R. du 6-9-13, la T. R^2 du 14-10-13 et l'O.R^2 du 15-1-14 furent toutes trois négatives; donc une erreur positive de T.R^1. (*b*) Vache à T.R. totalement négative le 26-9-12. mais à O. R. + le 6-9-13; le 14-10-13 à T. R. suspecte (8.8–9.2–9.0–9.5) et de nouveau à O. R. + le 15-1-14. Donc vache sûrement tuberculeuse (2 fois O.R. +) mais à T. R. seulement suspecte.
9	19	45	13-9-12	6	3	2	1	13-10-13	6	5		1	13-10-13	6	5		1	Concordance entre O.R^1 et T.R^2.
10	22	49	24-9-12	24	21	1	2	20-10-13	24	20	1 (*a*)	3 (*b*)	22-10-13	24	21 (*b*)	1 (*c*)	2	(*a*) Une vache à T. R. négative le 24-9-12, à O. R. seulement douteuse le 20-10-13, mais à T.R. nettement positive le 22-10-13. Une seconde O.R. pratiquée le 16-1-14 fut également positive. Donc animal sûrement tuberculeux.

																		(*b*) Parmi ces 3 O.R. + il y a une vache qui lors de T.R[1] donna 9.1 — 8.8 — 8.7 — 9.5 et fut cotée comme négative. L'O.R. du 20-10-13 fut nettement positive; malgré cela la T.R. du 22-10-13 fut seulement de 8.6 - 9.0—8.5 -9.0; une récidive nette de l'O. R. confirme l'infection. Vache sûrement tuberculeuse, et erreur négative de la T.R[2]. (*c*) Vache à T.R[1] —, à O. R. nettement positive, et à T.R[2] seulement douteuse (8.6— 8.7 — 9.7 — 9.3); récidive nette de l'O.R. Vache sûrement tuberculeuse à T.R. seulement douteuse.
11	29	56	3-9-12	16	11		5	26-9-13	18	14		4 (*a*)	20-10-13	18	15		3	(*a*) Parmi ces 4 O.R. +, une vache à T.R[1] — (8.7 — 8.6 — 8.8 — 9.0), à T.R[2] également négative (8.5 — 9.2 — 8 8 — 8.8) mais à O.R[2] également positive. Donc tuberculeuse, mais erreur négative de T.R[2].
12	34	61	9-9-12	13	6	1	6	22-9-13	12	9		3 (*a*)	4-10-13	12	9	1 (*b*)	2	(*a*) Parmi ces 3 O.R. +, une vache à T.R[1] côtée comme négative (9.3—9.4—8.5—9.0) donne par T.R[2] une réaction seulement douteuse (9.4 — 0.0 — 8.9 - 9.4.)
13	38	66	26-9-12	12	3	2	7	13-8-13	15	3		12 (*a*)	10-10-13	15	4		11	(*a*) Parmi ces 12 O.R +. un sujet nouveau donne par la T.R. du 10-10-13 une réaction négative (8.9 - 8.9 — 9.3 — 9.1) donc encore une erreur négative de la T. R.
14	39	67	3-9-12	21	11	1	9 ?	1-9-13	23	20		3	10-9-13	23	20		3	Concordance complète.
15	43	72	26-9-12	31	16		15	4-8-13	27	19		8 (*a*)	10-10-13	27	20		7	Parmi ces 8 O.R., une vache qui lors de T.R.[1] avait donné une réaction douteuse (8.8— 9.5 — 9.3 — 9.7) accuse par T.R[2] une réaction à considérer comme négative (8 9 — 8.6 — 9.1 - 9.3.) Donc erreur négative de T. R.
15 étables				186	119	7	60		186	139	1	46		186	142	3	41	
					64 %	4 %	32 %			75 %	0,5 %	24,5 %			76,4 %	1,6 %	22 %	
						36 %					25 %					23,6 %		

Puisque dans l'étable N° 14 d'inventaire, une vache à O. R. — est sûrement tuberculeuse, que dans l'étable N° 22 la vache à O. R. ? est aussi tuberculeuse et que toutes les 46 O. R. +, confirmées par la T. R., démontrent également que ces animaux sont tuberculeux, parmi les 186 animaux de ces 15 étables il y a en réalité 48 animaux tuberculeux; or, l'O. R. en a décelé d'emblée 46, soit 96 %; elle a donné une R ? chez un animal, soit 2 % R ? et elle ne s'est pas produite chez un seul animal, soit 2 % O. R. —.

Par contre, ces mêmes 48 animaux tuberculeux, ultérieurement injectés par la tuberculine, n'ont donné que 41 T. R. + ou 86 %, 3 T. R. ? ou 6 % et elle a été complètement nulle chez 4 animaux, soit 8 % d'erreurs négatives.

Sur le total des 186 animaux de ces 15 étables, l'O. R. a donné 75 % R —, 25 % de R + et ?, par contre la T. R. 76,4 % R —; 23,6 % R + et ?. Ce qui démontre péremptoirement que l'O. R. est plus fidèle que la T. R.

Bilan des étables tuberculeuses 1912-1913.

73 étables avec 769 animaux dont 505 R. — et 264 R. + ou ?
13 » 84 » 48 R. — » 36 R. + ou ?, non retuberculinés en 1913.

60 » 685 » 457 R. — et 228 R. + ou ?, retuberculinés en 1913.

	1912				1913			
		—	?	+		—	?	+
17 étables avec	159 an.	139	7	13	154 an.	154	0	0
43 »	526 »	318	18	190	528 »	373	4	151
		61 %	39 %			71 %	29 %	
60 »	685 an.	457 —	25 ?	203 +	682 »	527 —	4 ?	151 +
		67 %	228 ou 33 %.			77,4 %	155 ou 22,6 %	

Par conséquent, sur les 60 étables avec R + ou ? en 1912, il y a en 1913 17 étables, soit plus du quart, qui ont pu être déclarées indemnes; dans les 43 étables restantes, au lieu de 208 ou 39 % R + ou ?, il y a seulement 155 ou 29 % + ou ?, c'est-à-dire que le nombre des animaux tuberculeux de 1912 par rapport à celui de 1913 a diminué d'un quart dans ces 43 étables.

Sur le total des 60 étables avec 685 animaux dont 457 ou 67 % — et 228 ou 33 % + et ? en 1912, nous constatons en 1913 que les 682 animaux se repartissent en 527 ou 77,4 % — et 155 ou

22,6 % + et ?, soit une diminution d'un tiers des animaux tuberculeux.

Résumons maintenant dans un dernier tableau tous les résultats de toutes les retuberculinations dans les 118 étables en faisant remarquer que toutes les R + ou ? nouvelles y figurent comme des infections nouvelles, ce qui certainement n'est pas le cas.

	1912					1913				
Etables indemnes.			—	?	+			—	?	+
9 =	60	=	60	0	0	55	=	44	1	10
49 =	258	=	258	0	0	259	=	259	0	0
Etables à R + et ?										
17 =	159	=	139	7	13	154	=	154	0	0
43 =	526	=	318	18	190	528	=	373	4	151
Total 118 =	1003	=	775	25	203	996	=	830	5	161
			77 %	228 ou 23 %				83 %	166 ou 16,5 %	

En d'autres mots, malgré le triage plus complet par l'O.R., confirmée par la T.R., des animaux tuberculeux et des étables avec animaux tuberculeux, le nombre des étables indemnes ou sans réactions s'est élevé de 9 + 49 = 58 en 1912, à 49 + 17 = 66 en 1913 et celui des étables avec R + et ? s'est abaissé de 17 + 43 = 60 en 1912, à 43 + 9 = 52 en 1913. Le nombre des animaux sans réactions s'est élevé de 775 ou 77 % à 830 ou 83 % et celui des animaux tuberculeux est descendu de 228 ou 23 % à 166 ou 16,5 %, c'est-à-dire que le nombre des animaux tuberculeux a diminué d'environ 30 % dans ces 118 étables, ce qui démontre surabondamment que les propriétaires qui continueront à éliminer les animaux déjà atteints et à prendre des mesures prophylactiques peuvent supprimer pratiquement la tuberculose dans leurs étables en 3-4 ans.

Nouvelles étables.

En 1913, 31 étables dont 18 à R — et 13 à R + et ?, comprenant un total de 155 animaux, ont cessé de faire partie du syndicat; par contre 30 étables nouvelles avec 204 animaux ont été inscrites et tuberculinées.

1913

Nouvelles étables indemnes.

N° d'ordre	N° d'invent.	Date de O. R.	Nomb. anim.
1	77	6-10-13	1
2	78	30-12-13	1
3	79	11-9-13	1
4	80	22-9-13	1
5	81	16-11-13	1
6	82	3-9-13	2
7	83	22-9-13	2
8	84	24-9-13	2
9	85	2-10-13	2
10	86	15-9-13	3
11	87	16-11-13	3
12	88	15-9-13	3
13	89	27-10-13	4
14	90	17-9-13	4
15	91	15-10-13	5
16	92	26-8-13	6
17	93	26-8-13	7
18	94	26-8-13	7
19	95	6-9-13	8
20	96	30-12-13	9
			72

1913

Nouvelles étables où tuberculose.

N° d'ordre	N° d'invent.	Date de O. R.	Nomb. anim.	—	?	+
1	74	26-11-13	3	2		1
2	75	20-10-13	5	4		1
3	76	13-10-13	7	6		1
4	77	11-11-13	8	5		3
5	78	3-9-13	11	8		3
6	79	26-8-13	18	15		3
7	80	26-11-13	6			6
8	81	10-11-13	18	8		10
9	82	25-11-13	19	6		13
10	83	1-9-13	37	15	4	18
			132	69	4	59
				52 %	48 %	

Soit 20 étables indemnes avec un total de 72 animaux à O. R. —, 10 étables avec un total de 132 animaux dont 69 R — ou 52 % et 63 ou 48 % R + ou ?.

Soit un total de 30 étables avec 204 animaux { 141 — ou 74 %. 4 ? ou 2 %. 59 + ou 24 %.

Dans ces 30 étables comprenant 204 animaux, l'O. R. a donc décelé 26 % de R + et ?, alors que l'injection de tuberculine pratiquée en 1912 dans 118 étables et sur 1003 sujets indique seule-

ment 23 % de R + et ?, ce qui confirme de nouveau d'une part que l'O. R. est plus fidèle que la T. R. et d'autre part que le chiffre de 16,5 % d'O. R. + et ? constaté en 1913 dans ces 118 étables par rapport aux 23 % de T. R. en 1912 correspond à une diminution réelle du nombre des animaux tuberculeux, voire même à une diminution plus grande puisque les animaux tuberculeux ont été reconnus plus complètement.

En terminant, je tiens à signaler que, depuis le début de la création du syndicat jusqu'à ce jour, M. le Professeur HEYMANS m'a constamment aidé de ses conseils, sans lesquels il m'eut été impossible d'atteindre et de présenter les résultats signalés dans ce rapport. M. l'Inspecteur DE RIJCKE, qui a assisté à diverses tuberculinations, m'a également en toutes circonstances prodigué ses encouragements. Je les en remercie cordialement tous deux.

Sur les résultats des retuberculinations dans le Syndicat contre la tuberculose bovine de Lemberge [1]

PAR

L. CRÉTEUR

Médecin-vétérinaire du syndicat.

Le syndicat contre la tuberculose bovine de Lemberge fut fondé en novembre 1912 sous la présidence de Monsieur le Bourgmestre MAENHAUT, Membre de la Chambre des Représentants; tous les propriétaires de bétail de la commune, à l'exception d'un seul, y ont adhéré.

Les tuberculinations par injection de 5 cc. de tuberculine furent pratiquées dans les 50 étables de ces propriétaires en novembre-décembre 1912. En février-mars de 1914, la retuberculination par oculo-réaction fut simplement offerte à tous les membres et acceptée directement par 39 d'entre eux; 10 ont préféré surseoir à l'opération; 1 fermier a liquidé tout son bétail. Les résultats de ces deux tuberculinations sont consignés dans les deux tableaux ci-dessous [2].

---

[1] La fondation et toutes les opérations de ce syndicat ont été faites avec le concours et sous la direction de M. le Professeur HEYMANS.

[2] L'application et la classification des réactions oculaires ont été faites d'après les mêmes principes que ceux exposés par M. le Professeur HEYMANS dans son mémoire sur l'oculo-réaction, ces *Archives*, vol. XXIV, p. 55 et par le confrère VAN DE VELDE dans son rapport sur les retuberculinations dans le syndicat de Nazareth ces *Archives*, vol. XXIV, p. 95.

TABLEAU I.

Étables sans thermo-réactions en 1912.

Nº d'ordre	1912 Nombre d'animaux	Nº d'ordre	1914 Nombre d'animaux		O. R. —	O. R. ?	O. R. +
1	1	1	2	=	2	0	0
2	2	2	2	=	2	0	0
3	2	3	2	=	2	0	0
4	2	4	2	=	2	0	0
5	2		Pas refait				
6	3		»				
7	3		»				
8	3	8	4	=	4	0	0
9	3	9	3	=	3	0	0
10	4	10	4	=	3	0	1 (a)
11	4	11	4	=	4	0	0
12	5	12	4	=	4	0	0
13	5	13	5	=	5	0	0
14	5	14	5	=	5	0	0
15	5	15	5	=	5	0	0
16	6		Pas refait				
17	6		»				
18	6	18	7	=	6	0	1 (b)
19	6	19	6	=	6	0	0
20	7	20	6	=	6	0	0
21	7	21	9	=	9	0	0
22	9	22	10	=	10	0	0
23	10	23	10	=	8	2 (c)	0
24	12		Pas refait				
—	—	—	—		—	—	—
Total 24	118	18	90	=	86	2	2

(a) Vache à réaction thermique nulle en 1912 (38°8, 38°3, 38°2, 38°5), actuellement à oculo-réaction positive; elle tousse et se météorise. Erreur négative de l'injection en 1912.

b) Veau actuellement âgé de 2 mois, acheté à l'âge de 4 jours chez un laitier. Infection congénitale ou par le lait des 4 premiers jours.

c) Deux vaches de 1912, dont l'une à réaction complètement nulle, mais l'autre avait présenté 38°7, 39°3, 39°2 et 39°5 ; elle fut considérée comme indemne parce qu'elle ne présentait aucun signe clinique et qu'il n'y avait aucune autre réaction dans cette étable ; la réaction oculaire douteuse de cette année doit la faire considérer comme suspecte, voire même contagieuse, car elle a peut-être déjà infecté la 2e vache également à réaction oculaire douteuse.

Comme on le voit par le tableau I, l'oculo-réaction a été complètement négative dans 15 sur 18 étables examinées. Par contre, dans l'étable n° 10, elle a été positive chez une vache à thermo-réaction complètement négative en 1912; dans l'étable n° 18, elle a démontré qu'un veau acheté à l'âge de 4 jours chez un laitier était tuberculeux et dans l'étable n° 23 elle a confirmé la suspicion chez une vache qui avait présenté en 1912 une réaction considérée à tort comme négative et qui depuis a peut-être infecté une vache voisine.

Conclusion pratique : ***la tuberculination répétée dans les étables considérées comme indemnes à la suite d'une première tuberculination s'impose, à l'effet d'y déceler les erreurs négatives de la tuberculine et d'y découvrir parmi les animaux achetés ceux qui sont tuberculeux, tout en ne présentant aucun signe clinique.***

TABLEAU II.

Étables avec thermo-réactions en 1912.

N° d'ordre	1912 Nombre d'animaux		T. R. —	?	+	N° d'ordre	1914 Nombre d'animaux		O. R. —	?	+
1	2	=	1	0	1	1	4	=	4	0	0 (a)
2	4	=	3	0	1	2	6	=	6	0	0
3	5	=	4	0	1	3	6	=	5	0	1 (b)
4	6	=	5	0	1	4	8	=	8	0	0
5	7	=	6	0	1	5	6	=	6	0	0
6	7	=	6	0	1	6	7	=	7	0	0
7	7	=	6	0	1	7	8	=	8	0	0
8	10	=	9	1	0	8	10	=	10	0 (c)	0
9	14	=	13	0	1	9	17	=	17	0	0
10	30	=	29	0	1	10	34	=	31	1	2 (d)
	—		—	—	—		—		—	—	—
	92	=	82	1	9		106	=	102	1	3

Suite du Tableau II.

N° d'ordre	1912 Nombre d'animaux		T. R. —	?	+	N° d'ordre	1914 Nombre d'animaux		O. R. —	?	+
11	5	=	3	0	2		Pas refait				
12	6	=	4	0	2		» »				
13	10	=	8	0	2	13	11	=	5	4	2 (*e*)
14	11	=	9	0	2	14	10	=	8	1 (*f*)	1
15	13	=	11	0	2	15	12	=	12	0	0 (*g*)
16	17	=	15	0	2 (*h*)	16	15	=	11	0	4 (*i*)
	62	=	50	0	12		48		36	5	7
17	4	=	1	0	3	17	4	=	0	0	4 (*j*)
18	11	=	8	0	3	18	8	=	5	1 (*k*)	2
19	22	=	18	0	4		N'existe plus				
20	21	=	15	0	6	20	19	=	12	0	7 (*l*)
21	20	=	8	0	12	21	20	=	12	1	7 (*m*)
22	23	=	11	0	12		Pas refait				
23	16	=	2	0	14		» »				
24	25	=	9	0	16	24	25	=	14	1 (*n*)	10
25	26	=	9	0	17	25	26	=	15	0	11 (*o*)
26	29	=	12	0	17	26	16 (*p*)	=	6	0	10 (*q*)
	197	=	93	0	104		118	=	64	3	51
Total 26	351	=	225	1	125	21	272	=	202	9	62
					36 %						23 %

a) Dans les étables nos 1, 2, 4, 5, 6, 7 et 9, l'unique animal tuberculeux a été éliminé ; aucune réaction positive actuellement.

b) L'unique animal tuberculeux de 1912 a été éliminé, mais une vache achetée, âgée de 6 ans, présenta l'oculo-réaction.

c) Un bœuf de 1 1/2 an avait présenté en 1912 les températures suivantes : 38°5, 39°3, 39°8 et 39°7 ; il fut considéré comme suspect. L'oculo-réaction de cette année fut complètement nulle chez lui et chez les 9 autres animaux de cette étable. Ce bœuf est considéré comme indemne.

d) En 1912, le seul animal à réaction positive de cette étable était une vache âgée de 6 ans et achetée depuis 3 ans; comme elle n'avait jusqu'ici infecté aucun autre animal, ne présentait aucun signe clinique et était un

animal de grande valeur, elle ne fut pas éliminée, mais laissée à sa même place parmi les autres vaches laitières. En 1914, elle a présenté la suppuration oculaire caractéristique ; celle-ci fut douteuse chez la 1re voisine de droite et positive chez la 2me voisine de droite.

e) Une des 2 vaches à réaction en 1912 était seulement éliminée depuis 15 jours avant l'application de l'oculo-réaction ; d'après l'aveu de la fermière, on sentait chez elle quelque chose d'anormal dans le pis (mammite tuberculeuse ?) ; en tout cas, il y a une infection nouvelle parmi le bétail adulte, puis les 4 veaux présentèrent une réaction oculaire très suspecte.

f) Une réaction suspecte nouvelle.

g) Les 2 vaches tuberculeuses de 112 ont été éliminées et aucune réaction nouvelle.

h) 2 vaches tuberculeuses de 1912, l'une âgée de 7 ans, provenant de l'étable foyer n° 22, était mère de la seconde âgée de 3 ans: étant les 2 seules bêtes tuberculeuses de cette étable, cela semblerait indiquer une infection congénitale ou par le lait. Seulement la mère toussait et était placée à côté de sa fille; elle fut éliminée tardivement; comme il y a 3 infections nouvelles (*i*), il est probable qu'elle a infecté par inhalation ou ingestion ces 4 animaux.

j) Infection généralisée, pas d'isolement.

k) Une réaction douteuse nouvelle.

l) Parmi les 6 vaches tuberculeuses de 1912, 2 ont été éliminées, mais les 4 autres ont cohabitées au milieu des vaches encore indemnes d'où 3 infections nouvelles

m) 5 sujets tuberculeux éliminés ; isolement assez complet ; une réaction douteuse nouvelle.

n) 1 réaction douteuse nouvelle, contre 6 réactions positives éliminées.

o) Le bétail de 12 ans était tuberculeux en 1912; il a été éliminé, et le bétail de repeuplement n'a pas réagi en 1914.

p) Les veaux n'ont pas subi l'oculo-réaction, d'où la diminution du nombre d'animaux.

q) Plusieurs animaux tuberculeux éliminés ; 2 réactions nouvelles chez des animaux d'âge (erreur négative de la thermo-réaction ?).

Parmi les 26 étables avec réactions thermiques en 1912, il y a 10 étables (n° 1 à 10) qui ne comprenaient qu'un seul animal tuberculeux ou suspect. Le seul animal suspect de l'étable n° 8 n'a pas présenté trace de réaction oculaire et il a été déclaré indemne. Dans 8 de ces 10 étables (nos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 et 9), le seul animal tuberculeux a été éliminé et dans 7 de ces 8 étables l'oculo-réaction n'a décelé aucune réaction positive nouvelle; dans une seule étable, le n° 3, une vache achetée fut trouvée tuberculeuse. Le seul animal tuberculeux de l'étable n° 10 ne fut ni éliminé ni isolé; il présenta l'oculo-réaction positive; 2 vaches voisines présentèrent l'une une réaction positive et l'autre une oculo-réaction suspecte. Parmi les 4 étables à 2 animaux tuberculeux, une seule, le n° 15, a été complètement épurée par élimination des 2 sujets atteints. L'état tuberculeux est resté stationnaire dans l'étable n° 14; dans les deux autres étables, nos 13 et 16, l'infection tuberculeuse s'est étendue

par la présence d'un animal à tuberculose ouverte (mammite et tuberculose pulmonaire).

Parmi les 7 étables avec 3 jusqu'à 17 animaux tuberculeux en 1912, l'état tuberculeux est resté stationnaire dans l'étable 18 et s'est aggravé dans 2 étables nos 17 et 20, par défaut de mesures prophylactiques; par contre, il a notablement diminué dans les 4 étables restantes, nos 21, 24, 25 et 26, comme le démontre le chiffre des réactions positives en 1914 comparé à celui de 1912.

En résumé, sur les 21 étables avec animaux tuberculeux en 1912, après élimination de tous les sujets atteints, 8 étables ont été trouvées indemnes en 1914; l'état tuberculeux a diminué dans les étables où le propriétaire a pris des mesures prophylactiques d'isolement et d'élimination; il est resté stationnaire ou s'est aggravé là où ces mesures n'ont pas été prises. Le pourcentage des animaux tuberculeux dans ces 21 étables s'est abaissé, de 36 % fin 1912, à 23 % au début de 1914.

Conclusion pratique : *dans les étables peu contaminées, c'est-à-dire avec 1 ou 2 animaux tuberculeux, il suffit d'éliminer ces derniers pour épurer l'étable. Les animaux atteints de tuberculose ouverte (pulmonaire, mammaire, vagino-utérine, intestinale) doivent être dépistés le plus tôt possible, être isolés immédiatement et être éliminés à bref délai, si non elles contaminent les autres sujets de l'exploitation (étables nos 13, 16, 17 et 20). En prenant d'abord cette dernière mesure et en éliminant ensuite les vaches laitières ayant simplement réagi au fur et à mesure que l'élevage plus intensif des génisses permet de les remplacer (étables nos 21, 24, 25 et 26), on peut, même dans les étables fortement contamminées, faire des progrès sensibles.*

Dans tous les cas, les animaux achetés doivent être éprouvés à la tuberculine, car l'examen clinique et bactériologique ne peut diagnostiquer que la tuberculose ouverte et non la tuberculose fermée qui peut tôt ou tard devenir tuberculose ouverte (ét. n° 10).

Les résultats ci-dessus, ainsi que les leçons pratiques qui en découlent, ont été exposés en détail à tous les membres du syndicat; leur éducation dans la lutte contre la tuberculose se complète ainsi peu à peu, et il est à espérer que les progrès réalisés déjà après 15 mois s'accentueront encore dans la suite.

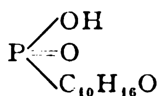
Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie
der Universität zu Rostock.

Ist Terpentinöl ein Antidot bei der Phosphorvergiftung, wenn der Phosphor bereits resorbiert ist?

von

E. SIEBURG.

In einer früheren Abhandlung (1) wurde gezeigt, dass durch Einwirkung von Kohlenwasserstoffen der Terpenreihe (Terpentinöl bzw. reines Pinen) auf Phosphor bei Sauerstoffzutritt eine chemisch sehr labile harzige Verbindung mit reduzierenden Eigenschaften entsteht, die als einbasische Säure in Erscheinung tritt. In dieser Substanz, *pinolunterphosphorige Säure*.



genannt, wahrscheinlich ein Derivat der unterphosphorigen Säure, kommt auf ein Molekül Phosphor ein Molekül Terpenkohlenwasserstoff, in dem die doppelte Bindung gesprengt, dagegen intramolekular ein Atom Sauerstoff aufgenommen ist.

Genaueres über das Optimum der Bedingungen ihres Entstehens, sowie über eine rationelle Art ihrer Darstellung und ihre Eigenschaften ist in der erwähnten Arbeit nachzulesen. Hier soll nur noch einmal hervorgehoben werden, dass ich sie, selbst in den allergrössten Dosen, *völlig ungiftig* fand.

Das Reaktionsprodukt aus Terpentinöl und Phosphor ist schon früher wiederholt als sog. « terpentinphosphorige Säure » Gegenstand des Studiums gewesen, weil man annahm, dass auf der Bildung dieser Substanz der antidotarische Effekt des Terpentinöls bei der Phosphorvergiftung beruhe.

---

(1) E. Sieburg, *Biochem. Ztschr.* Bd. *43*, 1912, S. 288.

Der noch im Magendarmtraktus befindliche Phosphor kann mechanisch entfernt und durch Arzneimittel, unter diesen zugegebenermassen auch durch Terpentindarreichung, entgiftet werden. Anders steht es mit dem bereits resorbierten Phosphor, einer crux medicorum. PLAVEC (1) unterzog die Arbeiten, die sich mit diesem Problem befassen einer Kritik; er selbst konnte durch innerliche Terpentindarreichung keine nennenswerte Wirkung gegen den resorbierten Phosphor erzielen. Beim näheren Studium nahm mich das nicht allzusehr wunder. Dem die Terpene werden ja im Tierkörper vor ihrer Ausscheidung als gepaarte Glykuronsäuren oxydiert bzw. hydroxyliert, und solche Produkte gehn nicht einmal bei direktem Kontakt im Reagenzglas, wie ich mich durch eigene Versuche (2) überzeugte, eine Verbindung mit Phosphor ein.

Möglicherweise könnten ja die Chancen für eine Entgiftung des resorbieten Phosphors grösser sein, wenn die Terpene direkt unter die Haut gespritzt werden, da so vielleicht wenigstens ein Teil in direkten Kontakt mit dem Phosphor gelangt.

Ueber die Wirkung des gereinigten Terpentinöls und des reinen Pinens bei subcutaner Applikation liegt eine Arbeit von WINTERNITZ (3) vor. Er fast die Ergebnisse seiner zahlreichen Untersuchungen dahin zusammen, dass die Körper der Terpengruppe fast alle die Eigenschaft haben, heftige zu Eiterungen führende Lokalerscheinungen, eine hochgradige Vermehrung der Leukocyten und Temperatursteigerung zu erzeugen. Diese Wirkungen treten alle schon bei Injektion der kleinen Menge von 0,25-0,5 ccm ein. Bei Verwendung grösserer Quantitäten steigern sich die Wirkungen, und zwar jedesmal die Lokalerscheinungen, die sich zu Abscessen von oft sehr bedeutender Grösse entwickeln, und die Temperaturerhöhung, welche kontinuierlich mehrere Tage in einer Höhe von 0,5-1,5° andauern kann. Näher untersucht sind dann die durch Terpentin hervorgerufenen Eiteransammlungen von W. JANOWSKI (4). Auf diese Weise beigebrachtes Pinen wird also an und für sich schlecht vertragen.

Um einen Feind erfolgreich zu bekämpfen, ist es vor allem erforderlich, ihn mit allen seinen Tücken genau zu kennen. Leider sind wir über die eigentliche Wirkungsweise des Phosphors nur ungenügend orientiert. Nach seiner Einführung per os kommt es zunächst zu gas-

(1) V. PLAVEC, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. *48*, 1902, S. 150. Wiener med. Presse, No 11-16, 1904. — Pflügers Arch. Bd. *104*.
(2) *Biochem. Ztschr.* (l. c.)
(3) R. WINTERNITZ, *Arch. f. exp. Path. u. Phar.* Bd. *35*, 1895, S. 77.
(4) W. JANOWSKI, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. *36*, 1895, S. 20.

trointestinalen Erscheinungen. Diese können bei sofort einsetzender energischer Therapie zum Verschwinden gebracht werden, und das Individuum ist gerettet. Unterbleibt diese Therapie, oder setzt sie verspätet ein, dann folgen nach kurzer Zeit trügerischen Wohlbefindens die Bekannten Störungen, der Phosphor ist in den Kreislauf gelangt und kann nun auf die edlen Organe einwirken. Zunächst sind die Akten darüber noch nicht geschlossen, ob der Phosphor als Element im Blutkreislauf seine verherenden Wirkungen entfaltet oder ob dafür etwa seine chemischen Umwandlungsprodukte verantwortlich zu machen sind. Soviel ist gewiss, dass er in seinen Oxydationsstufen, wenn diese kreisen, ungiftig ist. Auch ist durch tausendfältige Beobachtungen und Versuche erhärtet, dass er wenigstens eine Zeit lang nach seiner Resorption elementar im Blute cirkuliert. SCHULTZEN und RIESS (1) wollen ihn dann nach Art eines Fermentes wirken lassen. Da er aber für gewöhnlich weder durch die Expirationsluft noch durch den Harn ausgeschieden wird, ist nach PLAVEC vielmehr anzunehmen, dass er nach seiner Resorption im Körper an irgend eine Substanz wenigstens locker gebunden sein dürfte, die weder flüchtig ist, noch das Nierenepithel passieren kann, und in welcher vielleicht der Phosphor seine elementaren chemischen uns physikalischen Eigenschaften nicht verliert.

Ausser PLAVEC, der den experimentellen Beweis für eine Bindung des Phosphors an morphotische Elemente des Blutes führte, fand H. SCHMIDT (2) im STRAUB'schen Laboratorium, dass der Phosphor nicht im Serum, sondern in den Lipoiden der Blutkörperchen seinen Sitz hat. — Schon 1880 stellte SELMI (3) die Behauptung auf, dass es sich bei dieser Bindungsart des Phosphors um phosphorhaltige Albuminate handelt. EHRLICH und MORGENROTH (4) fanden bei experimentell erzeugter Phosphorvergiftung Komplementverarmung, ja völligen Komplementschwund, was durch das Vorkommen einer organischen Verbindung mit Phosphor von vielleicht Eiweisscharakter, die als Antigen wirken könnte, erklärt werden kann. Auch G. v. BERGMANN und SAVINI (5) glauben, dass bei Phosphorintoxikation ein Antikörper erzeugt wird, ein Autoantihämolysin.

Genug hiervon. — In pathologisch-anatomischer Hinsicht scheinen mir gewisse Berührungspunkte zu existieren zwischen der Phos-

---

(1) Citiert nach PLAVEC.
(2) H. SCHMIDT, *Biochem. Ztschr.* Bd. *34*, 1911, S. 280.
(3) F. SELMI, *Arch. d. Pharmazie*, Bd. *217*, 1880, S. 311.
(4) EHRLICH u. MORGENROTH, Berlin. klin. Wochschr. 1911.
(5) G. v. BERGMANN, *Ztschr. f. exp. Path. u. Ther.* Bd. *4*, 1907, S. 817.

phorvergiftung und einer anderen, wenn auch noch recht kryptogenetischen Bluterkrankung: der Biermerschen perniciösen Anämie. Hier (1) findet man nicht allzu selten Ikterus, in manchen Fällen im Centralnervensystem Degeneration bestimmter Faserzüge, besonders in den Hintersträngen, auch Erkrankung der grauen Substanz, häufig Neigung zur Entstehung von Extravasaten, besonders in der Haut und fast regelmässig fettige Degeneration mancher Organe: der Leber und Nieren, vor allem aber am Myocard und auch an den Gefässwandungen. — Diese Beobachtungen weisen uns auf das eingehendere Studium des Blutes bei der Phosphorintoxikation hin. Die diesbezüglichen Angaben sind im Gegensatz zu der sonst überaus reichlichen Phosphorlitteratur recht spärlich.

Dass beim phosphorvergifteten Menschen rote Blutkörperchen in grossem Umfange einen beschleunigten Untergang erleiden, darf man aus der vermehrten Gallenfarbstoffproduktion schliessen. Doch sprechen direkte Zählungen von BADT (2) nicht hierfür, ebenso nicht die durch v. JAKSCH (3).

TAUSSIG (4) nimmt sogar eine wirkliche Vermehrung an. Dem pflichtet jedoch GRAVITZ (5) nicht bei und D'AMORE und FALCONE (6) wollen direkt eine Verminderung gefunden haben. Die rapide Zerstörung der Erythrocyten beim Huhn studierten ausser THAUSSIG auch FRANKEL und RÖHMANN (7) sowie VOGEL (8). Für diesen selben Vorgang bei der Katze führte TIRMANN (9) einen indirekten Beweis. WELSCH (10) zeigte durch Versuche an Hunden, dass tatsächlich relativ eine Vermehrung, absolut aber eine Abnahme stattfindet.

Wie für das Arsen, so wiesen auch für den Phosphor R. STOCKMAN und seine Schüler (11) nach, dass er in grossen Dosen das rote Knochenmark zur völligen Verödung bringt, in kleinen Dosen aber dessen blutkörperchenbildende Funktion stark anregt und dadurch die Zahl der Blutkörperchen in die Höhe treibt. — Hierdurch scheinen

---

(1) Citiert nach KREHL, *Path. Physiologie*, Leipzig, 1910.
(2) BADT, Kritische u. klinische Beiträge zur Lehre vi Stoffwechsel bei der Phosphorvergiftung, I. D. Berlin, 1891.
(3) v. JAKSCH, *Dtsch. med. Wochschr.* 1893, S. 10.
(4) O. TAUSSIG, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. *30*, 1892, S. 161.
(5) E. GRAVIGZ, Klin. Pathologie des Blutes, Berlin, 1906.
(6) D'AMORE und FALCONE, *Arch. intern. de Pharm. et de Thér.* Vol. *I*, pg. 247.
(7) FRÄNKEL und RÖHMANN, *Ztschr. f. physiol. Chem.* Bd. *4*, 1880.
(8) J. VOGEL, I. D. München, 1902.
(9) J. TIRMANN, Görbersdorfer Veröffentlichungen, Stuttg. 1898.
(10) H. WELSCH, *Arch. int. de Pharm. et de Th.* Vol. XIV, pg. 197.
(11) R. STOCKMAN, *The Journal of Pathologie and Bacteriologie*, May, 1903, S. 444.

mir manche Widersprüche in den erwähnten Arbeiten als nur scheinbar aufgeklärt; das Huhn hat ja kein rotes Mark, und dadurch fällt bei ihm die Vermehrung weg und wohl durch Abtötung der Körperchen erfolgt direkte Verminderung.

Wenn aber die morphotischen Elemente des Blutes als die Träger der die Oxydation ermöglichenden Stoffe geschädigt sind, kann natürlich eine solche im Parenchym der Gewebe nur in gestörtem Masse stattfinden und es ist dann nicht zu verwundern, wenn wir unfertigen Abbauprodukten des Eiweiss — Kohlehydrat und des Fettstoffwechsels in den Organen und Exkreten begegnen, « wenn alle Synthesen im Körper behindert sind » (Kobert). Man ist so heute fast allgemein der Ansicht, dass der Phosphor ein exquisites Stoffwechselgift ist, das eine Beeinträchtigung der Sauerstoffaufnahme bedingt.

Fasst man die Blutschädigung als das primäre ins Auge, so hat es Sinn, im Experiment ihr nach subcutaner Phosphorölinjection durch sofortige subcutane Terpenapplikation zu begegnen. Vorausgesetzt soll dabei werden, dass das arterielle Blut die Gegenwart der nötigen Sauerstoffmenge gewährleistet. So kann man ins Klare darüber kommen, ob der Phosphor eine grössere chemische Affinität zu den Terpenen oder zu den Lipoiden der Blutkörperchen oder irgend welchen Verbindungen von Eiweisscharakter hat.

Nach den Erfahrungen wirkt Phosphor subcutan in einer Dose von ca 10 mg bei mitelschweren Kaninchen innerhalb von 3-5 Tagen tödlich. Verwendet wurde eine Phosphorolivenöllösung 1 : 200, zu deren Zubereitung das Öl vorher durch Ausschütteln mit Alkohol von Bestandteilen gereinigt war, die den Wirkungswert des Phosphors etwa hätten herabsezten können. Die Phosphorinjectionen wurden unter die Haut der Rückenseite des Oberschenkels gemacht, die Pineninjectionen an entfernt hiervon liegenden Körperstellen. Das Pinen wurde mit der doppelten Menge physiologischer Kochsalzlösung versetzt und so als milchige Suspension eingespritzt. Die Angaben in den Tabellen beziehen sich auf reines Pinen.

TABELLE I.

	1. Tierversuch Kaninchen ♀ 1800 g	2 Tierversuch Kaninchen ♀ 2150 g	3 Tierversuch Kaninchen ♀ 1900 g	4 Tierversuch Kauinchen ♂ 2300 g	Kontrolle A_1 Kaninchen ♂ 1850 g	Kontrolle A_2 Kaninchen ♀ 2400 g	Kontrolle B_1 Kaninchen ♀ 2500 g	Kontrolle B_2 Kaninchen ♂ 1900 g
1 Tag 7,20 h	10 mg Phosphor	10 mg Phosphor	10 mg Phosphor	10 mg Phosphor	10 mg Phosphor	10 mg Phosphor	—	—
	1,65 ccm Pinen	1,65 ccm Pinen	1 65 ccm Pinen	1 65 ccm Pinem			1,65 ccm Pinen	1,65 ccm Pinen
8,15 h	dto	dto	dto	dto			dto	dto
9,30 h	dto	dto	dto	dto			dto	dto
12.00 h	dto	dto	dto	dto			dto	dto
3,00 h	dto	dto	dto	dto			dto	dto
2. Tag 9 00 h	1,65 ccm Pinen	1 65 ccm Pinen					1,65 cem Pinen	
3. Tag	6,^{20} h exitus	wird morgens tot aufgefunden	ca 2,00 h exitus					
4 Tag				wird morgens tot aufgefunden	11.20 h exitus			
5. Tag						wird morgens tot aufgefunden		
Folgende Tage							blieben am Leben	

Bei sämtlichen Tieren, die Pinen erhalten hatten, gelang es durch die bekannten Reaktionen eindeutig gepaarte Glykuronsäuren im Harn nachzuweisen, ein Zeichen, dass Pinen resorbiert worden war. Wegen der nicht sehr charakteristischen Reaktionen wurde auf das etwaige Auftreten von Pinolphosphorsäure, in die die pinolunterphosphorige Säure im Organismus übergeht, gar nicht hin untersucht. Die Sektion der Tiere ergab in allen Fällen, wo Phosphor gegeben war, das für Phosphorvergiftung typische Bild. Mit dem Blute und der Leber von Versuchstier 1 und 3 und dem Kontrolltier A_1 wurde die *Mitscherlich*'sche Probe angestellt, sie war aber stets negativ, auch mit dem Organen des Kontrolltieres. Die Kaninchen, welche Pinen erhalten hatten, zeigten hochgradige sulzige Ödeme, bei Tier 4 waren mehrere Abscesse.

Dies an und für sich unerfreuliche Ergebnis wird dadurch noch betrübender, dass die Tiere, die als Antidot Pinen erhalten hatten, um ein Kurzes sämtlich früher starben, als die, welche zur Kontrolle nur die gleiche Dose Phosphor erhielten. Möglich, dass die durch das Pinen schon allein gesetzte Schädigung der Organismus diesen noch widerstandsunfähiger gegen den Phosphor machte; auch der ev. zu machende Einwand soll Geltung haben, dass die Menge des normaler Weise vorhandenen Blutsauerstoffs alleine nicht genügt hat und hier das Terpen, gleichwie ein fettes Ol die Resorption nur begüntigt hat. Deshalb wurden neue Versuchreihen unternommen.

Pinen wurde in grossen flachen Schalen, also bei reichlichem Luftzutritt mehrere Tage dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt, bis es dickflüssig und starkriechend, also peroxydhaltig geworden war. Dann wurde es, wie bei den vorigen Versuchen in Kochsalzlösung suspendiert und eingespritzt.

TABELLE II.

	5. Tierversuch Kaninchen ♀ 3800 g	6. Tierversuch Kaninchen ♀ 2200 g.
1. Tag 7,40 h	10 mg Phosphor	10 mg Phosphor
	1,63 ccm Pinenperoxyd	1,65 ccm Pinenperoxyd
9,00 h	dto	dto
10,30 h	dto	dto
11,30 h	dto	dto
	abends ca 10,00 h exitus	wird am morgen des 2. Tages tot aufgefunden

Section von Tier 5: Starke sulzig ödematöse Durchtränkung des ganzen Unterhautzellgewebes. Graviditas mit 8 Embryonen. An den inneren Organen sind keine deutlichen Veränderungen, mit Ausnahme von vielleicht beginnender Leberverfettung.

Section von Tier 6: Ausser der Ödematisierung makroskopisch nichts Besonderes. Nur die Blase ist prall mit einer dunkelroten Flüssigkeit, in der sich aber noch reichlich intakte Blutkörperchen nachweisen lassen, gefüllt. Infolgendessen dürfte es sich hierbei um eine Blutung innerhalb der Harnwege gehandelt haben.

Diese beiden Tiere starben noch zeitiger, wie die der ersten Serie. Peroxydhaltiges Terpen scheint demnach zur subcutanen Applikation bei Vergiftungen noch ungeeigneter zu sein, wie das reine.

Immer die Tatsache vor Augen, wie relativ leicht es in vitro gelingt elementaren Phosphor durch Terpenkohlenwasserstoffe ungiftig zu machen, wofern nur genügend Sauerstoff zugegen ist, wurde zu einer weiteren Versuchsserie geschritten.

Wenn überhaupt die Möglichkeit besteht im lebenden Blut aus den drei Komponenten: Phosphor, Terpen und Sauerstoff Terpenolunterphosphorige Säure zu bilden, bei deren Synthese der Phosphor möglichst völlig umgewandelt wird, so konnte es sich bei den obenstehenden Tierversuchen, wo ja schon für die ständige Gegenwart des Semikatalysators Pinen gesorgt war, nur um Mangel an dem nötigen Sauerstoff handeln. PLAVEC stelte schon Versuche mit Sauerstoff bei phosphorvergifteten Tiere an. Er ging von dem Gedanken aus, dass eine Anreichung des Blutes mit Sauerstoff eine beschleunigte Oxydierung und damit Entgiftung des in demselben circulierenden freien Phosphors zur Folge haben müsse. Seine Resultate waren aber, wie erwähnt, negativ.

Auch in Nachfolgendem sollen die phosphorvergifteten Tiere, denen in kurzen Intervallen Pinen subcutan beigebracht wird, statt in athmosphärischer Luft in reinem Sauerstoff atmen. So steht zu erwarten, dass gemäss der Erhöhung des Sauerstoffpartiardruckes in der Inspirationsluft auch die absolute Sauerstoffmenge im Blute zunimmt. Der Überschuss des nicht im normalen Stoffwechsel benutzten Sauerstoffs kann dann theoretisch wenigstens disponibel gedacht werden für die Bildung der pinolunterphosphorigen Säure.

Die Versuchsanordnung war eine ähnliche wie bei PLAVEC. Ein viereckiger Glaskasten von ca 0,125 cbm Rauminhalt dessen Fugen wasserdicht sind, wird ebenfalls wasserdicht auf ein Brett als Boden gekittet. Dies hat zwei Offnungen von Pfenningstückgrösse. Durch das eine führt luftdicht ein Glasrohr, das nahe unter der Decke des Kastens umgebogen ist und dessen in eine Spitze ausgezogene Offnung

ca 0,5 cm über dem Spiegel einer flachen Schale mit 50 % iger Kalilauge mündet. Das Glasrohr ist mit einer Sauerstoffbombe unter Zwischenschaltung eines Kali-Schwefelsäure-Trockenapparates verbunden. Das zweite Loch am Boden des Kastens dient zum Austritt des Sauerstoffs und Abfluss des Harns. Ausserdem sind im Innern des Kastens noch ein Thermometer und eine Schale mit Chlorcalcium angebracht; letzteres, um einen Teil des von den Tieren exhalierten Wassers zu absorbieren. Während des Versuches wird das Ventil der Bombe so eingestellt, dass es in der Minute ca 1 Liter Sauerstoff-austritt anzeigt. Dies austretende Gas bewegt die Oberfläche der Kalilauge beständig etwas; sie soll nach Möglichkeit die ausgeatmete Kohlensäure aufnehmen. Die Temperatur im Kasten schwankte auf der Höhe der Versuche zwischen 28° und 35°. Sämtliche Kaninchen, auch die Kontrolltiere, blieben 30 Stunden in der Sauerstoffathmosphäre. Wenn Pinen — auch hier in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert — eingespritzt wurde, wurde der Kasten geöffnet und der Versuch natürlich für einen Augenblick unterbrochen. Da nicht mehr als zwei Kaninchen auf einmal bequem Platz hatten, wurden die Versuche hintereinander ausgeführt, sollen aber der Ubersicht halber in Tabelle III zusammengestellt werden, da sie stets unter denselben Bedingungen angestellt wurden.

In den ersten Stunden zeigten die Tiere unter dem Kasten keinerlei Anzeichen von Missbehagen, das vorgelegte Futter frassen sie begierig, später schien die Atmung um ein Geringes beschleunigt. Nachher im Versuchskäfig machten sie einen offenbar kranken Eindruck.

Die Sectionsbefunde waren wieder die der typischen Phosphorvergiftung. Bei Tier 8, 9 und 10 war sub finem vitae Blut im Harn nachweisbar. Die Tiere, die Pinen erhalten hatten, zeigten ferner ausgedehnte Ödeme.

TABELLE III.

	7. Tierversuch Kaninchen ♀ 2400 g	8 Tierversuch Kaninchen ♀ 1950 g	9. Tierversuch Kaninchen ♂ 2250 g	10. Tierversuch Kaninchen ♀ 2700 g	Kontrolle A Kaninchen ♂ 1800 g	Kontrolle B Kaninchen ♀ 2350 g
1. Tag 9,30 h	10 mg Phosphor	10 mg Phosphor	10 mg Phosphor	10 mg Phosphor	10 mg Phosphor	—
	1,65 ccm Pinen	1,65 ccm Pinen	1,65 ccm Pinen	1,65 ccm Pinen		1,65 ccm Pinen
10,30 h	dto	dto	dto	dto		dto
12.00 h	dto	dto	dto	dto		dto
2,30 h	dto	dto	dto	dto		dto
6,00 h	dto	dto	dto	dto		dto
2 Tag 8.00 h			1,65 ccm Pinen	1,65 ccm Pinen		
	Nach 30 stündigem Aufenthalt in der Sauerstoffathmosphäre werden die Tiere einzeln in Käfige gebracht.					
3 Tag						
4 Tag					2,00 h exitus	
5 Tag		ca 9,00 h exitus				
6. Tag	wird morgens tot aufgefunden		7,30 h exitus			
7. Tag				wird morgens tot aufgefunden		bleibt am Leben

Die mit Pinen und Sauerstoff behandelten Tiere lebten zwa etwas länger wie das Kontrolltier, durchschnittlich auch länger wie die Tiere in der Serie vorher. Um keinen Optimismus an den Tag zu legen: ein nennenswerter Erfolg ist nicht zu konstatieren.

Es blieb noch übrig festzustellen, ob denn überhaupt in animalischen Organen oder Flüssigkeiten ausserhalb des Organismus aus Terpen, Phosphor und Sauerstoff die ungiftige Säure entsteht, bezw. ob der elementare Phosphor zum Verschwinden, d. h. zur Bindung an das Terpen gebracht werden kann.

Zu 5 mg Phosphor in öliger Lösung wurde jedesmal 2 ccm peroxydhaltiges Terpen, d. i. die 60fache Menge der Dose, die theoretisch zur Entgiftung genügen würde, hinzugegeben. Erst wurde das Phosphoröl mit dem Organbrei — verwendet wurde ein Gemisch von Lungen-, Nieren-, Leber- und Muskelgewebe vom Kaninchen — bezw. der Flüssigkeit angeschüttelt, dann die Terpenwassersuspension mit einer neuen Menge Organbrei, und beides zusammengemischt im Erlenmeyerkölbchen 5 Stunden hindurch bei 40° im Thermostaten gelassen. Alle halbe Stunde wurde kräftig durchgeschüttelt und nach Ablauf der fünf Stunden die SCHERER'sche Probe auf die Gegenwart von noch freiem Phosphor angstellt.

In der Tabelle IV bedeutet der Ausfall der SCHERER'schen Probe + + + Dunkelfärbung des mit Silbernitrat getränkten Papierstreifens innerhalb einer Einwirkungszeit von 1 Minute, + + nach 5 Minuten, + erst nach 10 Minuten. Um sicher zu gehn, dass die Dunkelfärbung des Silberpapiers auch wirklich durch Phosphordampf erfolgte, und nicht etwa durch Schwefelwasserstoff, wurde gleichzeitig mit Bleiacetetpapier geprüft: es blieb stets unverändert.

TABELLE IV.

				Scherer.	Mitscherlich
I.	5 mg Phosphor +	100 g Organbrei +	2 ccm Pinenperoxyd	+ + +	—
II.	dto	100 g Organbrei	—	+ + +	+ + +
III.	dto	100 ccm Rinderblut +	2 ccm Pinenperoxyd	+ + +	—
IV.	dto	100 ccm Milch +	dto	+ + +	—
V.	dto	100 g Ölemulsion +	dto	+ +	—
VI.	dto	100 ccm Wasser +	dto	+	—

Dass der MITSCHERLICH'sche Phosphornachweis misslingt, wenn gleichzeitig Terpentin zugegen ist, ist eine lange und allgemein bekannte Tatsache. Es kann nicht davon die Rede sein, dass die Höhe der Temperatur zur Bildung der pinolunterphosphorigen Säure nicht hinreichend ist. Denn einmal gelingt es im Reagenzglas schon bei Zimmertemperatur diese darzustellen, wenn auch eine Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes des Phosphors sehr beschleunigend einwirkt. Andererseits ist aus dem Ausfall der Kontrollversuche V und VI der Tabelle IV zu ersehn, dass bei Abwesenheit von animalischen Substanzen wenigstens eine Reaktionshemmung des elementaren Phosphors zu konstatieren ist.

Die Abnahme, dass der Phosphor bei gewöhnlicher und Körpertemperatur eine lockere Bindung mit dem Protoplasma oder Komplexen desselben eingeht, in der er seine physikalischen und chemischen Eigenschaften nicht ändert, scheint mir gerechtfertigt. Bei höheren Temperaturen wird diese Bindung gelöst; dann sind natürlich ohne Weiteres die Bedingungen für die Bildung einer terpernolunterphosphorigen Säure gegeben und die MITSCHERLICH'sche Methode des Nachweise versagt.

Im Organismus aber besitzt de Phosphor eine grössere Affinität zu lebenden Körperbestandteilen wie zu den Terpenen.

Dem soll nicht widersprochen werden, dass bei noch nicht resorbiertem Phosphor unter anderen Gegenmitteln auch Terpentinöl und seine Derivate zu nennen sind. Gegen den resorbierten Phosphor besitzen wir, wenn wir die neuerdings empfohlene, recht problematische Bluttransfusion ausser Acht lassen, kein Mittel. Die in der Hoffnung begonnene Arbeit, Beiträge zu liefern zu einer Therapie gegen bereits resorbierten Phosphor, muss ich resigniert schliessen : haeret lateri letalis arundo.

Istituti di farmacologia e farmacognosia della R. Università di Palermo.

Influenza di alcune sostanze sulla secrezione della bile

DI

A. PITINI e G. FERNANDEZ.

Le numerose ricerche eseguite sulle sostanze preconizzate atte a modificare la secrezione della bile hanno dato ai vari sperimentatori risultati non sempre concordi, anzi qualche volta addirittura contradittori.

Ma vi ha dippiù : l'accordo non è stato neanche raggiunto per alcune sostanze — ad es : salicilato di sodio, calomelano, rabarbaro, podofillina, etc. — che sono comunemente ritenute ed usate a scopo colagogo.

Questa discordanza di risultati — che ci ha spinto a riprendere questi studi — non può, nè deve, recar meraviglia se si pensa che i vari sperimentatori si sono posti per lo più in condizioni di osservazione, talmente diverse, che possono, a nostro avviso, in *gran parte* giustificare la disparità delle conclusioni.

Infatti numerosi sono i metodi proposti per raccogliere la bile : fistole biliari incomplete, complete, complete temporanee, complete permanenti.

Noi, per brevità, ci limitiamo a riferire di essi in generale tralasciando di esporre i dettagli e le varie modifiche dei diversi sperimentatori.

Nelle più antiche ricerche sulla fistola biliare, che seguirono a quelle di SCHWANN (1844), l'animale veniva immobilizzato, donde l'inconveniente non trascurabile di non potere raccogliere la bile per un tempo sufficientemente lungo. A questo metodo, seguito anche recentemente, sono state fatte diverse critiche, tra le quali importanti quelle del Novi, che cioè, il tenere l'animale sospeso in un apparecchio o immobilizzato anche parzialmente, determina « un certo disturbo generale, un certo disagio, che va a danno dello apparecchio

digerente ». Appunto perciò il DASTRE (1890) si propose di raccogliere la bile, colante dalla fistola, nell'animale in piena libertà di movimenti : all'uopo faceva portare un serbatoio, legato al collo, e connesso mediante un tubo di gomma con la canula della fistola.

Anche questo metodo fu fatto segno a delle critiche. Lo stesso Novi fece osservare che era facile l'otturamento di un tubo di una certa lunghezza, che portava ai due estremi due gomiti ad angolo retto, uno per la connessione con la canula, l'altro per lo sbocco nel serbatoio. La resistenza poi della colonna di liquido che la bile doveva vincere per giungere al serbatoio quando l'animale stava seduto sulle zampe posteriori, le compressioni sul palloncino raccoglitore, erano importanti inconvenienti capaci di ostacolare il deflusso della bile o promuoverne un'irregolare eliminazione.

Questi inconvenienti del metodo di DASTRE spinsero LAZZARO (1893) a ideare un nuovo metodo che permette un comodo e sicuro raccoglimento della bile, da potersi protrarre per tutto quel tempo che occorre, non influenzando affatto le altre funzioni dell'animale.

La grande semplicità di questo metodo, che permette di rilevare agevolmente le variazioni anche lievi di questa secrezione, ci obbliga ad esporlo nei suoi particolari.

Questo autore adopera, per la fistola, una canula di metallo, di circa 20 gr., composta di due tubi del diametro di 10 mm. saldati fra di loro in modo da formare un angolo di 30 gradi : questa angolazione corrisponde alla posizione anatomica della cistifellea nel cane.

Il tubo superiore, di cm. 4 1/2 di lunghezza, all'estremità libera è munito di un piccolo disco semicircolare e si trova introdotto in un altro tubo più corto, girevole sul primo, ed egualmente a questo provvisto di un piccolo disco anche esso semicircolare, in tal guisa si completa a volontà il circolo di 17 mm. di diametro girando il tubo esterno sull'interno. I bordi dei due mezzi dischi, che combaciano perfettamente tra loro quando il circolo è completo, sono ottusi.

Anestesizzato l'animale si pratica una incisione di 10 cm. lungo la linea alba, che ha per punto di partenza l'appendice ensiforme e che interessa la pelle ed il cellulare sottocutaneo.

Incisa quindi la linea alba si dilacera cautamente il peritoneo praticando una rigorosa emostasia. Trovato il coledoco, si taglia fra due legature : poscia si pratica un'incisione nella cistifellea; svuotata dalla bile, si introduce la canula nella posizione dei due dischi sovrapposti che poi si aprono dentro la cistifellea per completare il disco. Si sutura la cistifellea attorno la canula, poscia il peritoneo, i muscoli e la pelle.

La guarigione, quando l'atto operativo è compiuto con asepsi

non tarda ad avvenire, [12 giorni circa] con cicatrice regolare e forte.

Avvenuta la guarigione si applica all'animale una cintura di cuoio che per un foro dà passaggio alla canula: attorno a questo uno stanno quattro piccoli anelli di rame. Alla canula viene fissato un pallone di caucciù, della capacità di 150 cc. che porta nella parte superiore un piccolissimo foro per dare passaggio all'aria.

Questo pallone, che porta alla sua estremità inferiore un turacciolo a vite, per lo svuotamento, è posto dentro una piccola gabbia di rame fissata ai quattro anelli della fascia.

Come si comprende agevolmente con il metodo proposto da Lazzaro si può ottenere una fistola biliare permanente negli animali in piena libertà di movimenti, con la possibilità di potere raccogliere per *qualunque* tempo la bile, senza andare incontro ad alcuno degli inconvenienti rilevati nel metodo di DASTRE. Infatti non è possibile, l'otturamento della canula, nè la compressione del pallone raccoglitore, nè la bile incontra alcuna resistenza al suo libero deflusso.

Ci siamo fin quì occupati delle obbiezioni fatte ai metodi di fistola biliare, per quanto concerne il raccoglimento della bile secreta e nello stesso tempo abbiamo visto i mezzi con i quali è possibile ovviare ad essi. — Però le obbiezioni vanno ancora al di là: esse riguardano ancora altre condizioni che possono influire direttamente nella funzione biligenica alterandola notevolmente.

Difatti la deviazione totale della bile all'esterno che diede ottimi risultati negli esperimenti di DASTRE, PREVOST, DOYON, DUFOURT, LAZZARO, PAULOW, presenta secondo altri: ABELOUS, BORDIER e DIEULAFÉ un notevole inconveniente.

La soppressione del versamento di bile nell'intestino può nuocere al decorso normale dei processi digestivi e viene a mancare, impedendo il riassorbimento parziale della bile, un importante stimolo secretorio per la ghiandola epatica.

HAMMARSTEN sostiene che quanto più le feci sono colorate tanto più la bile secreta è normale, e con la legatura del coledoco, poichè manca l'assorbimento intestinale della bile, se ne modifica notevolmente la qualità.

Per ovviare a questo inconveniente ABELOUS pensò di deviare solo *parzialmente* la bile all'esterno; questo autore osservò che nel cane vi è una disposizione anatomica tale che permette la deviazione parziale. Secondo ABELOUS si può legare e resecare il coledoco ad un dato punto del suo tragitto e fistulando la cistifellea arrivare a deviare all'esterno la metà circa della bile. Infatti si può praticare la fistola biliare e legare il coledoco in modo che un canale biliare sbocchi in fuori e una certa quantità di bile si versi nell'intestino.

Non è difficile obbiettare a questo metodo che così non si riesce a conoscere la quantità *reale* di bile secreta poichè si resta in dubbio se la porzione deviata all'esterno è maggiore o minore di quella che si versa nell'intestino.

Il GALLI, per la stessa ragione, obiettò al POLIMANTI, che si servì di una fistola con chiusura incompleta del coledoco, per studiare l'azione colagoga delle acque carboniche, che questo metodo, non poteva servire ad uno studio delle variazioni quantitative della bile, poichè bisognerebbe conoscere anche la quantità di essa che si elimina per il coledoco e nel caso in cui si osserva l'aumento della bile fluente dalla fistola, non è assolutamente esclusa la possibilità che una minore quantità se ne elimini per il coledoco.

D'altra parte altre obiezioni sono state fatte al metodo delle fistole permanenti della vescichetta biliare.

Il FROUIN osserva che la canula metallica, introdotta nella cistifellea, toglie ad essa il suo compito fisiologico di serbatoio e agendo anche come corpo estraneo può modificare la secrezione della bile. Per cui questo sperimentatore preferisce di praticare la fistola permanente del coledoco, resecando una piccola parte della mucosa intestinale, la dove questo canale sbocca, e fissa questa mucosa alla pelle, ristabilendo la canalizzazione dell'intestino.

Con questo processo l'autore si propone lo scopo di evitare l'inconveniente della canula, conserva alla vescichetta il suo ufficio di serbatoio, ottenendo dati fisiologicamente più esatti.

Lo stesso FROUIN osserva ancora che occorre tenere presente, in questi studi, l'azione dell'acido cloridrico del succo gastrico, come stimolo fisiologico della secrezione biliare, per cui egli pratica anche la fistola gastrica e raccoglie i dati della secrezione gastrica e biliare nel modo anzidetto.

Noi, senza addentrarci vieppiù in questo dibattito, svoltosi tra i sostenitori della fistola biliare completa e i fautori della fistola incompleta, diremo che abbiamo prescelto il primo metodo, eseguendolo nel modo indicato dal LAZZARO, perchè da ripetute esperienze, eseguite in via preliminare, abbiamo potuto constatare, che i dati ottenuti epr *dei mesi* oscillano attorno a medie fisse e si prestano quindi ottimamente ad uno studio comparativo.

Per consiglio dello stesso Prof. LAZZARO abbiamo apportato alcune modifiche, di lieve entità, al metodo più sopra esposto.

Anzitutto la branca superiore della canula, anzichè essere costituita da due tubi girevoli l'uno sull'altro è formata da un tubo unico che porta superiormente un piccolo disco di ebanite, a margine ottuso : questa canula più semplice della prima è nello stesso tempo di facile

applicazione e molto più leggiera in modo da apportare minori lesioni alla parete vescicolare. Poscia abbiamo tolta la gabbia di rame, che conteneva il pallone, sostituendola con una sottile reticella di filo che per mezzo di due nastri di caucciù si assicurava alla parete addominale. Gli animali si adattano abbastanza bene a portare questa specie di panierino, che tutte le mattine veniva sganciato e pulito.

Per far si che poca quantità di bile si raccogliesse nel pallone, e che si esercitasse quindi poca trazione sulla parete vescicolare, lo svuotamento veniva fatto due volte al giorno : sempre alla stessa ora.

Il pallone di gomma era spesso staccato e lavato. In tutto il resto abbiamo seguito la tecnica proposta dal LAZZARO.

Dopo la scelta del metodo sperimentale occorre tenere presente ancora, per lo studio della secrezione biliare, il *regime alimentare* a cui vengono sottoposti gli animali nel periodo di osservazione. Infatti dagli importanti lavori del compianto Prof. BARBERA — che esperimentò su cani con fistola biliare completa e permanente — risulta che l'eliminazione della bile ha stretti rapporti con l'introduzione e con la qualità degli alimenti. E più precisamente che la bile aumenta *moltissimo* dopo l'ingestione di albuminoidi; *molto* dopo le sostanze grasse; *pochissimo* dopo gli idrati di carbonio; *molto* o *poco* dopo un pasto misto, a secondo cioè che questo è fatto prevalentemente con albuminoidi e grassi o con idrati di carbonio. — Risultati analoghi a quelli del BARBERA hanno recentemente avuto BRUNACCI e NOFRI (Atti R. Accademia Fisiocritici Siena, 1912) in una ammalata, operata nella Clinica Chirurgica di Siena dal Prof. BIONDI, con fistola biliare completa, che hanno sottoposto ai vari regimi alimentari.

Riguardo poi alla durata dell'eliminazione lo stesso BARBERA trovò che l'aumento dura *moltissimo* tempo dopo l'ingestione di una data quantità di grassi; *molto* dopo una uguale quantità di albuminoidi, *poco* con gli idrati di carbonio.

L'eliminazione della bile raggiunge poi la massima velocità nelle ore più vicine al pasto : 1-2 ore dopo l'ingestione di idrati di carbonio; 3-6 ore dopo gli albuminoidi; 6-9 ore dopo i grassi. È stato ancora visto che l'acqua, anche introdotta a forti dosi, non modifica per nulla l'eliminazione della bile. Questo fatto abbiamo potuto controllarlo più volte nelle nostre esperienze.

Da ciò facilmente si rileva che occorre tenere presente, in queste ricerche, oltre del metodo, anche il regime alimentare e ancora il tempo in cui vengono somministrati i farmaci in rapporto a quello in cui si danno gli alimenti.

Un altra condizione che può indurre ad errori gravi è anche il *tempo* di osservazione per ogni prova a cui vengono sottoposti gli animali.

Più sotto esporremo le ragioni che ci hanno indotto a prolungare questo periodo un pò più degli altri osservatori.

Queste in generale sono le principali condizioni che, secondo noi, debbono essere tenute in considerazione; a parte altre di importanza comune a qualunque ordine di indagini cioè: — peso dello animale, costituzione, razza, età, abitudini, stato di salute, etc.

Si è perciò che è necessario per avere dati *paragonabili* di stabilire condizioni sperimentali il più possibilmente uguali.

Quanto più sopra brevemente abbiamo esposto è sufficiente, ci pare, a darci ragione dei risultati poco concordi ottenuti dai vari ricercatori: e in vero, scorrendo la vasta letteratura, esistente sull'argomento, si rileva che le conclusioni a cui sono pervenuti gli sperimentatori non sono paragonabili perchè diversi sono i metodi seguiti e non tutti scevri di esatte critiche.

LEWASCHEW e KLIKOWSKI eseguirono le loro ricerche su cani con fistola biliare della cistifellea a coledoco integro.

PASCKIS invece sperimentò su animali curarizzati ed eseguendo fistole temporanee.

PREVOST e BINET sperimentarono su fistola biliare completa, ma tennero *solo* conto della eliminazione della bile per un tempo *assai breve*, da 45 minuti a 2 ore al massimo.

STADELMANN e la sua Scuola raccoglievano la bile tenendo l'animale in posizione fissa per una giornata intera etc. Inoltre STADELMANN e i suoi allevi somministravano il farmaco da sperimentare due ore dopo il pasto, cioè quando l'animale era in piena digestione e ROSEMBERG a queste esperienze obiettò che l'eccitazione indotta dal pasto può portare apprezzamenti erronei nell'azione del farmaco « così come si apprezza meno bene l'azione « degli eccitanti della contrattilità su un muscolo contratto che su un « muscolo in riposo. » — ROSEMBERG alla sua volta si servì di cani digiuni da più di 24 ore e su queste esperienze DOYON e DUFOURT osservarono che vi è una causa di errore. Infatti, secondo essi, l'aumento della bile osservato dal ROSEMBERG con l'olio di uliva è dovuto alla somministrazione di un alimento grasso ad un animale in inanizione.

Inoltre, nel caso del digiuno, deve tenersi conto dei risultati di Albertoni, sulla secrezione biliare nella inanizione, che dimostrano che nel digiuno diminuisce progressivamente la quantità di bile aumentando invece la percentuale del residuo secco, dello zolfo e dell'azoto.

Abbiamo eseguito le nostre esperienze su cani robusti del peso medio dai 12 ai 18 kgr: che per alcuni giorni tenevamo in osserva-

zione per assicurarci delle loro perfette condizioni di salute; poscia passavamo all'atto operativo eseguendolo col metodo di LAZZARO.

Dopo alcuni giorni che la ferita cutanea era cicatrizzata, applicavamo l'apparecchino raccoglitore, che veniva vuotato due volte al giorno; sempre alla stessa ora, alle 7 1/2 di mattina e alle 18.

Tutti i giorni, dopo lo svuotamento mattutino, la pera veniva tolta e perfettamente pulita.

Durante il tempo in cui la bile veniva raccolta avevamo cura di somministrare sempre la stessa quantità di cibo, diversa a secondo del peso dell'animale, e segnata per ogni esperienza — adoperando una dieta idrocarbonata, che è quella, secondo l'esperienza del BARBERA, che influenza pochissimo la secrezione della bile. Il pasto era dato sempre alla stessa ora.

I cani venivano lasciati liberi in una stanzetta e potevano bere acqua a loro volontà.

Non tenevamo conto dei risultati ottenuti nei primi (10-15) giorni in cui veniva applicato l'apparecchio raccoglitore, perchè i dati si presentavano assai oscillanti : a poco a poco, quando le oscillazioni divenivano minori, incominciavamo la somministrazione delle sostanze da sperimentare.

I dati da noi raccolti riguardano la bile raccolta nelle 24 ore; che appena prelevata dall'apparecchio veniva immessa in boccette di vetro e tenuta in luogo fresco.

Abbiamo creduto più opportuno, come più sopra accennammo, rendere più lungo il periodo dell'osservazione per potere, dall'esame generale della curva, avere un criterio più esatto dell'eliminazione.

Tralasciando ora di occuparci delle ragioni che hanno fatto ottenere ai vari autori risultati poco concordi, veniamo sommariamente a ricordare quanto è stato trovato, almeno, per le più comuni sostanze.

Secondo PASCKIS la podofillina, la pilocarpina, l'olio di trementina, sono senza effetto sulla secrezione biliare, mentre gli acidi biliari hanno pronta ed efficace azione colagoga. PREVOST e BINET — che come più sopra si è detto sperimentarono su cani con fistola biliare cistica per 10-45 minuti — trovarono che la massima azione colagoga è posseduta dalla bile di bue, di montone, di maiale, di cane, data in natura o in estratto. Aumentano pure la eliminazione della bile : l'urea, il terpinolo, la terpina, il clorato di K, il benzoato ed il salicilato di Na, il salolo, l'evonimina, e la muscarina. Un leggero, dubbio e non costante aumento ottennero col bicarbonato, con il solfato, con il cloruro di Na, con il sale di KARLSBAD e poi con la propilammima, l'antipirina, l'aloe, l'acido catartico, il rabarbaro, l'hy-

drastis, l'ipecacuana. Determinano una diminuzione della bile: l'ioduro di K, il calomelano, il ferro ed il rame, l'atropina, e la stricnina (a dosi tossiche). Sono senza azione sulla secrezione biliare: il fosfato di sodio, il bromuro di potassio, il cloruro di litio, il sublimato corrosivo, l'arseniato di sodio, l'alcool, l'etere, la glicerina, la chinina, la caffeina, la pilocarpina, la cairina, la senna, il colombo.

RÖHRIG, RUTHERFORD, VIGNAL con alcune di queste stesse sostanze ottennero risultati diversi.

MULLER e MANDELSTRAMM trovarono che il salicilato di sodio aumenta notevolmente l'eliminazione totale di bile e in grado minore anche la caffeina e la diuretina — mentre la pilocarpina, la podofillina, l'aloe non l'aumentano affatto.

Dubbio e minimo, secondo loro, è l'aumento con l'olio di trementina.

Glass trovò che i sali di Na non hanno affatto azione colagoga.

STADELMANN ottenne i seguenti risultati: Gli alcalini, il bicarbonato di sodio, il cloruro di sodio, il solfato sodico non hanno alcuna azione sulla secrezione della bile. La gomma gutta, la gialappa, l'aloe, il rabarbaro, la senna, l'acido catartinico, il calomelano non possiedono alcuna azione colagoga manifesta. L'alcool e l'olio di uliva determinano piuttosto una diminuzione che un aumento della secrezione della bile: la pilocarpina non possiede alcuna influenza su questa secrezione; l'atropina la diminusce; l'antipirina, l'antifebrina, la santonina hanno azione colagoga dubbia.

ROSEMBERG osservò che gli alcalini aumentano la bile; i drastici non riescono colagoghi perchè sottraggono all'economia grande quantità di acqua; l'alcool non ha azione colagoga; l'olio puro dopo 30'-40' aumenta la secrezione della bile. Per quanto riguarda l'atropina ed il salicilato sodico ROSEMBERG è di accordo con STADELMANN.

Riassumendo quindi possiano dire che soltanto per la bile (BALDI, PREVOST e BINET, DOYON e DUFOURT) e per il salicilato di sodio (ROSEMBERG, STADELMANN, MULLER e MANDELSTRAMM) gli autori sono concordi nell'ammettere un aumento della secrezione della bile.

Per la bile secondo alcuni autori l'aumento in gran parte è dovuto all'eliminazione per il fegato della bile eterologa, ed infatti si è potuto trovare nella bile del cane dopo la somministrazione di bile di bue o di montone l'acido glicocolico della bile di bue (WEISS, PREVOST e BINET) e lo spettro della colocmatina della bile di montone (WERTHEIMER e LEPAGE).

Però non si può assolutamente escludere lo stimolo diretto della attività secretoria del fegato e DOYON e DUFOURT ritengono appunto

che la bile ingerita aumenta la secrezione biliare anche per un'azione eccitante sulla biligenesi.

Nella prima parte delle ricerche era necessario anzitutto accertare, con un metodo rigoroso e con tutte le cautele suesposte, l'influenza che esercitano sulla eliminazione della bile la bile stessa ed il salicilato di sodio e provare qualche altra sostanza ritenuta comunemente d'azione colagoga e per la quale i risultati erano stati maggiormente discordanti (calomelano, rabarbaro, olio di ricino, glucosio).

Ma LAZZARO in numerose esperienze inedite ci aveva preceduto in questa parte preliminare di ricerche: (Tav. I e II).

I risultati delle tavole che quì riportiamo, sono tratti dai suoi protocolli, che gentilmente ci ha forniti, e sono identici a quèlli ottenuti nelle nostre esperienze.

In esse fu misurata la quantità totale di bile delle 24 ore e determinata la densità, il residuo secco a 100° C. e le ceneri.

Per brevità non sono trascritti tutti i protocolli delle esperienze, durate più di un anno, ma invece sono riportati i tratti più interessanti — quelli cioè più vicini ai giorni in cui si sono sommistrate le varie sostanze in esame.

TAVOLA I.

Cane peso Kg. 15 — operato da 2 mesi — dieta pane g. 500.

Data	Bile delle 24 ore in cc.	Densità	Residuo secco 100° °/o	Ceneri °/o	Annotazioni
4—2—912	120	1020	2,85	0,953	
5 " "	128	1020	2,93	0,850	
6 " "	122	1019	3,01	0.991	
7 " "	125	1019	2,10	0,982	7-2 ore 11. Salicilato sodico gr. 2.
8 " "	136	1019	3,05	0,975	
9 " "	149	1020	2,98	0,925	
10 " "	139	1020	2,95	0,938	
11 " "	125	1020	3,02	0,925	
12 " "	120	1018	2,95	0 915	
25 " "	122	1018	2,85	0,972	
26 " "	128	1016	2,90	0,953	26 ore 11 Salicilato sodico gr. 2

Data	Bile delle 24 ore in cc.	Densità	Residuo secco 100° %	Ceneri %	Annotazioni
27—2-912	165	1018	2,88	0,923	
28 " "	141	1018	2.70	0.970	
1-3— "	132	1019	2 90	0,981	
2 " "	130	1019	2,50	0,988	
15 " "	124	1020	2,55	0,975	
16 " "	110	1020	2,95	0,999	
17 " "	127	1020	2.88	0.975	*Residuo secco della bile* del giorno precedente gr 1.
18 " "	168	1016	3,90	0,950	
19 " "	131	1018	2,70	0,965	
20 " "	137	1019	2,50	0,875	
21 " "	132	1018	2 98	0,956	
22 " "	125	1020	2,91	0,950	
23 " "	128	1018	2.75	0,985	
10—4 "	130	1018	3,10	0,950	
11 " "	132	1018	3.05	0,965	
12 " "	137	1018	2,98	0,973	gr. 1. *residuo secco bile.*
13 " "	161	1017	2,97	0.950	
14 " "	164	1017	2,50	0,890	
15 " "	153	1017	2,75	0,875	
16 " "	132	1020	2,98	0 910	
17 " "	125	1019	2,88	0,920	
18 " "	126	1018	2,95	0,930	
24 " "	124	1018	2,95	0,922	
25 " "	128	1018	2,86	0 950	*Calomelano* gr. 0,20 col pasto-diarrea cretacea
26 " "	154	1017	2 95	0,985	
27 " "	141	1018	2 88	0,965	
28 " "	132	1019	3,10	0,920	
29 " "	130	1019	3,00	0,980	
30 " "	124	1019	3,05	0.990	
8—5 "	131	1019	2,95	0,953	
9 " "	128	1020	3,21	0.948	

Data	Bile delle 24 ore in cc.	Densità	Residuo secco 100° °/o	Ceneri °/o	Annotazioni
10 - 5 - 912	130	1019	3,10	0,925	gr 0,20 di calomelano-diarrea.
11 " "	146	1018	2,88	0 920	
12 " "	141	1018	2,75	0,856	
13 " "	115	1018	2 90	0,838	
14 " "	120	1019	2,95	0,895	

TAVOLA II.

Cane peso Kg. 14,500 - Operato da 2 mesi — dieta pane gr. 300.

3—6—913	98	1020	3,15	1,02	
4 " "	110	1019	3,20	0,950	
5 " "	112	1019	2,95	1,00	
6 " "	110	1019	2,90	0,980	glucosio gr 50 in 200 cc di acqua
7 " "	180	1018	3,00	0,950	
8 " "	175	1018	3,02	0,970	
9 " "	132	1017	2,99	0,960	
10 " "	118	1020	3,10	1,05	
11 " "	110	1019	3,05	1,03	
12 " "	115	1019	3,00	0,986	
26 " "	120	1019	2,85	0,970	
27 " "	115	1019	2,99	0,990	
28 " "	115	1020	2,75	0,895	glucosio gr. 50 in 200 d'acqua.
29 " "	175	1017	2,53	0,900	
30 " "	168	1018	2,73	0,898	
1 - 7 "	135	1020	3,01	0,990	
2 " "	100	1020	3,50	0,948	
3 " "	105	1020	3 20	0,957	
4 " "	110	1019	3,10	0,988	
10 " "	116	1019	2,95	0,885	
11 " "	118	1019	2,98	0,975	
12 " "	122	1017	2,59	0,893	infuso di rabarbaro (gr 1)

Data	Bile delle 24 ore in cc.	Densità	Residuo secco 100° °/₀	Ceneri °/₀	Annotazioni
13 " "	125	1019	2,60	0,888	
14 " "	120	1019	2 75	0,955	
15 " "	115	1020	2,88	0,925	
16 " "	118	1019	2,75	0,893	
22 " "	110	1020	3,01	1,05	
23 " "	115	1019	2 95	0,946	
24 " "	120	1019	2 78	0,958	Olio di ricino gr. 20.
25 " "	113	1019	2,50	0,795	parecchie scariche diarrea.
26 " "	98	1019	3,72	0 995	
27 " "	112	1022	3,01	0,930	
28 " "	115	1020	3,05	0,980	

D'all'esame delle esperienze che abbiamo riassunte nelle tavole che precedono risulta :

1° Che nei cani operati di fistola biliare completa col predetto metodo di LAZZARO è possibile raccogliere *comodamente* e *sicuramente* per più tempo — dei mesi di seguito — la bile senza alcun inconveniente.

2° Che la quantità totale di bile — pro die — nei cani, in condizioni normali, e tenuti con opportune diete, non è mai costante, ma *oscilla* entro limiti non molto ampi. Questo fatto che era stato anche da altri precedentemente notato ci sembra, di accordo col GALLI, *fisiologico* : in quanto che si verifica lo stesso per altre secrezioni. Queste oscillazioni permettono però di stabilire delle medie costanti che possono servire con sicurezza di base per lo studio della influenza che vari fattori (farmaci, alimenti, condizioni sperimentali diverse, etc.) possono arrecare.

3° Che l'estratto secco di bile, alla dose di 1 grammo, è capace di aumentare in maniera assai evidente la secrezione della bile. Il salicilato di sodio ed il calomelano, a dosi terapeutiche, hanno pure una discreta azione colagoga. Di nessun effetto sono : il rabarbaro, e la podofillina.

4° Un'evidente e manifesta azione colagoga abbiamo sempre notato in seguito alla somministrazione di glucosio. Questo aumento della secrezione biliare, di un quarto circa, e qualche volta più, della quantità totale, dura per alcuni giorni per poi gradatamente diminuire.

Non abbiamo ottenuto differenze degne di rilievo per quanto riguarda la densità, e gli altri coefficienti determinati.

Il risultato ottenuto con il glucosio, da LAZZARO e anche da noi in esperienze successive, e già anche in parte intravisto dal BARBERA nelle sue ricerche, ci richiamò alla memoria l'altro ottenuto da PREVOST e BINET con l'urea e ci parve di un certo interesse. Infatti pensammo fosse utile estendere la ricerca sperando di potere conoscere l'azione stimolante sulla funzione biligenica dei prodotti stessi dell'attività epatica. A tal fine abbiamo creduto opportuno estendere le nostre ricerche ad altri zuccheri mono e disaccaridi per stabilire la loro azione relativa.

Gli zuccheri sono stati da qualche tempo considerati non solo come alimenti ma anche come agenti capaci di modificare le varie funzioni organiche e hanno già formato oggetto di numerose ricerche dirette a studiare la loro influenza sulle varie secrezioni. Per brevità ci limitiamo solo a ricordare le ricerche di ALBERTONI e della sua Scuola, che dimostrarono che gli zuccheri, ad eccezione del levulosio, sono capaci di aumentare l'eliminazione dell'urina. Questi risultati trovarono conferma negli studi di MEILACK, che considerò gli zuccheri come diuretici renali diretti, e in quelli di HEDON, ARROUS che dimostrarono ancora che l'azione diuretica degli zuccheri è in ragione inversa del loro peso molecolare e in ragione diretta della pressione osmotica.

È stato ancora trovato che gli zuccheri sono stimolanti della glandola mammaria : difatti risulta dalle ricerche di PIANTONI che essi — tanto i mono che i disaccaridi — attivano la secrezione lattea ma in maniera diseguale, avendo gli ultimi un'azione più energica dei primi.

Per potere conseguire lo scopo propostoci — abbiamo pensato — in questa seconda parte del lavoro — di non fermarci alla sola misura della quantità totale della bile, della densità e del residuo secco, delle ceneri, ma di determinare anche le altre *costanti fisico-chimiche* sperando di potere dai loro risultati ottenere migliore luce sui dati ottenuti con i precedenti coefficienti.

Lo studio delle variazioni fisico-chimiche dei diversi secreti ha recato indiscutibili vantaggi nella indagine del meccanismo delle secrezioni.

Tralasciando la ricchissima letteratura riguardante l'urina, citiamo qualche altro lavoro che ci è noto :

Per la secrezione sudorale, ad esempio, quello del MONTUORI diretto a conoscere i rapporti tra le variazioni della pressione osmotica

del sangue e la secrezione del sudore; per la secrezione gastrica quello di CORONEDI e DELITALA sull'abbassamento del punto di congelamento del succo gastrico nei diversi periodi della secrezione; il lavoro di BRUNACCI sulle oscillazioni giornaliere fisico-chimiche della saliva in rapporto al potere diastasico etc.

Dagli interessanti lavori di NOVI, ELLEMBERGER, ASHER risulta che le ghiandole hanno una vera scelta specifica nel trarre dal sangue, nelle diverse condizioni, i costituenti minerali dei loro secreti.

Ora per lo studio delle oscillazioni dei sali in un liquido i metodi fisico chimici sono i più rigorosi: infatti la crioscopia ci fa nota la concentrazione totale delle molecole, elettroliti o no, la conducibilità elettrica ci permette di studiare le variazioni dei sali elettroliti.

La viscosità e la tensione superficiale poi ci indicano le variazioni di diluizione della bile e le modificazioni del circolo biliare: dati tutti di grande utilità per le nostre ricerche.

CHISTONI, recentemente, (Archiv. Inter. de Pharmacod. 1912) studiando negli animali l'azione colagoga dei preparati farmaceutici del boldo si è occupato delle determinazioni di queste costanti fisico-chimiche venendo ad importanti conclusioni con le sue ricerche.

Abbiamo determinato: la viscosità a mezzo di un viscosimetro di OSTWALD a capillare verticale, impiegando 2 cc di liquido, e tenendo i tubi in bagno ad una temperatura costante di 39°. cc.; la conducibilità elettrica con il noto metodo di KOHLRAUSCH, tenendo conto della temperatura ambiente e riferendola a 18° c: i valori trascritti sono i relativi; la tensione superficiale per mezzo dello stalagmometro di TRAUBE alla temperatura costante di 18° c: il punto di congelamento con il crioscopio di BECKMANN.

TAVOLA III.

Cane peso Kgr. 15 — operato da 3 mesi — pane gr. 500.

Data	Bile 24 ore	Densità	tens sup a 18°	Viscosità 39°	Cond elet	Crioscopia Δ	Residui sec %	Ceneri %	Annotazioni
22-2-913	154	1015	72 gocce	1',34''	0,28	0 63	2 90	0,950	
23 » »	150	1016	71 »	1',35''	0,27	0,66	3,10	0,920	
24 » »	120	1022	71 »	1',33''	0,27	0,69	3 40	0 980	
25 » »	150	1016	69 »	1',40''	0 28	0 62	2 90	0 940	glucosio gr. 25 in 200 acqua
26 » »	210	1018	69 »	1',32''	0 28	0,63	2,88	0,922	id. » 25 id id.
27 » »	190	1020	69 »	1',32''	0,28	0,66	2,35	0 950	id. » 25 id. id.
28 » »	195	1019	69 »	1',32''	0 27	0 66	2 45	0,880	
29 » »	200	1017	69 »	1',33''	0 28	0 65	2 54	0 920	
1·3 »	150	1018	70 »	1',34''	0 26	0,62	2 90	0 930	
2 » »	145	1020	70 »	1',40''	0,26	0,69	2 75	0,850	
3 » »	149	1020	70 »	1',41''	0,27	0,69	2 90	0 930	
4 » »	145	1018	69 »	1',40''	0 27	0 62	2,95	0,920	
4—3 »	135	1015	70 »	1',38''	0 23	0 69	2,50	0 840	
5 » »	145	1016	70 »	1',39''	0 27	0,64	2 40	0 850	
6 » »	125	1018	73 »	1',36''	0,29	0,62	3 20	0 920	
7 » »	135	1018	71 »	1',31''	0 28	0 66	2 90	0 910	maltosio gr. 25 in acqua
8 » »	125	1016	68 »	1',30''	0,26	0,66	3 10	1 01	id » 25 id
9 » »	110	1016	69 »	1',50''	0 28	0 59	3,00	0 990	id. » 25 id.
0 » »	115	1017	71 »	1',42''	0,27	0,62	2 95	0,860	diarrea
1 » »	150	1016	69 »	1',38''	0,28	0,59	2 85	0 920	
2 » »	135	1016	71 »	1',39''	0 24	0,66	2,75	0 980	
3 » »	130	1018	71 »	1',38''	0,27	0,65	2,85	0 950	

TAVOLA IV.

Cane peso Kgr. 14,300 - operato da 2 mesi — pane gr. 500

Data	Bile 24 ore	Densità	Viscosità a 39°	Cond elet.	Crioscopia Δ	tens. sup. a 18°	Ceneri °/o	Residuo secco °/o	Annotazioni
10 -4-913	125	1018	1',33"	0,26	0,65	70	0,980	2,85	
11 » »	135	1016	1',31"	0 27	0,63	69	0,950	2,68	
12 » »	128	1018	1',35"	0 26	0 62	71	1,02	3,10	Levulosio gr. 25 in 200 acqua
13 » »	130	1018	1',34"	0,28	0,62	70	0,900	3,00	Levulosio gr. 25 »
14 » »	125	1020	1',38"	0,28	0,63	69	0,930	2,90	Levulosio gr. 25 »
15 » »	120	1019	1',36"	0,28	0,65	70	0 990	3,10	
16 » »	130	1018	1',33"	0 27	0 69	71	0 980	2,92	
17 » »	128	1019	1',34"	0 28	0 68	70	0,960	2,95	
18 » »	130	1018	1',35"	0,26	0 62	71	0 930	2 80	
22 » »	122	1016	1',35"	0,25	0 63	71	0 951	2 90	
23 » »	125	1018	1' 33"	0 26	0,66	70	0,962	2 55	
24 » »	120	1019	1',38"	0 27	0,62	72	1,10	3,10	
25 » »	130	1016	1',32"	0,26	0,65	70	0 950	3 05	Galactosio gr 25 in acqua
26 » »	140	1015	1',31"	0,28	0 69	69	0,920	2 82	» » » »
27 » »	135	1016	1',31"	0 26	0,66	69	0,950	2 50	» » » »
28 » »	125	1017	1',33"	0 28	0 65	69	0 980	2,53	
29 » »	130	1016	1',32"	0,27	0,66	70	0,895	2,80	
30 » »	128	1016	1',33"	0,25	0 65	70	0 933	2,95	
1—5— »	135	1017	1',39"	0 26	0 66	70	0 950	2,98	
2 » »	130	1018	1',36"	0 26	0 65	71	0.960	2,95	

L'esame delle tavole III e IV ci fà rilevare i seguenti fatti :

1) L'aumento della eliminazione della bile, che avevamo precedentemente, con la somministrazione del glucosio, si fa ancora più evidente diminuendone la dose (25 grammi); e quest' aumento persiste per i giorni in cui è dato lo zucchero e per qualche altro giorno ancora : poi tende a riportarsi alla media riscontrata.

2) La densità, nei giorni in cui si manifesta quest'aumento,

rimane ad un dipresso costante; e non si verifica affatto quella diminuzione che dovremmo aspettarci nel caso in cui l'aumento fosse solo dovuto alla parte liquida della bile.

A conferma anche di ciò troviamo invariate le cifre riguardanti il residuo secco e le ceneri.

Lieve diminuzione si verifica nella viscosità.

Sono quasi invariati i valori che esprimono la tensione superficiale.

I valori di conducibilità elettrica e crioscopici rimangono costanti.

3) La somministrazione di eguali dosi di altri zuccheri non influenza la eliminazione della bile: nè si riscontrano variazioni degne di rilievo nelle determinazioni delle altre costanti fisico-chimiche.

Conchiudendo:

Ci piace, ancora una volta rilevare, in base ai costanti risultati ottenuti, la superiorità del metodo LAZZARO per lo studio sperimentale della influenza dei vari agenti sulla eliminazione della bile.

La diversità dei risultati ottenuti dagli sperimentatori per le sostanze in esame, come dicevamo in principio, debbono essere in buona parte attribuite ai vari metodi sperimentali.

Con il metodo LAZZARO abbiamo potuto confermare quanto la maggior parte degli sperimentatori aveva trovato; cioè l'aumento della secrezione biliare in seguito alle somministrazioni di bile e in parte anche di calomelano, e di salicilato di sodio. Di nessuna azione colagoga sono dotati il rabarbaro e l'olio di ricino.

Invece spiccata azione colagoga, fra i vari zuccheri, presenta il glucosio: il quale, in base a quanto abbiamo accertato è capace di fare aumentare notevolmente la quantità giornaliera di bile e questo aumento non è soltanto dovuto ad una maggiore eliminazione della parte liquida poichè si mantengono quasi costanti i valori indicanti il residuo secco, le ceneri e le altre costanti fisico-chimiche.

Fa eccezione soltanto la viscosità che sotto l'influenza del glucosio diminuisce. Questo risultato può trovarsi in armonia con gli altri dati, perchè dalle esperienze di CHISTONI si rileva pure che le variazioni della viscosità non sono costantemente in rapporto con quelle del contenuto solido della bile.

N. B. -- In questo lavoro le determinazioni di conducibilita, tens. sup. e viscosità furono fatte da A. PITINI; quelle di crioscopia residuo e ceneri da G. FERNANDEZ.

AUTORIASSUNTO

Questo lavoro tratta della influenza che spiegano sulla secrezione biliare alcune sostanze ritenute comunemente di azione colagoga e per le quali nella letteratura i risultati sono maggiormente discordanti (calomelano, rabarbaro, olio di ricino etc.).

Le esperienze sono state fatte su animali operati di fistola biliare completa e permanente con il metodo LAZZARO. Dalle ricerche fatte risulta che l'estratto secco di bile, il salicilato di sodio e il calomelano hanno azione colagoga. Quest'azione manca con il rabarbaro, l'olio di ricino, la podofillina. Spiccata azione colagoga ha il glucosio. L'aumento della bile in questo caso nen è dovuto a maggiore eliminazione della parte liquida, perchè si mantengono quasi immutati i valori indicanti il residuo secco, le ceneri e le altre costanti fisico chimiche, ad eccezione della viscosità la quale diminuisce.

Ueber die Entstehung der Hyperthermie bei der Tetrahydro β naphthylaminvergiftung und ihre Beziehung zum Glycogenvorrat, nebst Vergleichsversuchen mit Adrenalin und Cholin

VON

Dr Med. HANS SCHUT

Nunspeet.

Einleitung.

Wie aus den Versuchen von STERN (1), WHITE (2), MUTCH und PEMBREY (3) hervorgeht, ist bei Kaninchen die Hyperthermie eines der konstantesten Symptome der *Tetrahydro β naphthylamin*-injektion; über die Temperaturreaktion bei Meerschweinchen wird nur ein Versuch beschrieben (MUTCH und PEMBREY); die Temperatur sank nach der Injektion um einige Grade.

Bei meinen vorläufigen Versuchen zeigten Meerschweinchen auf Injektion dieses Giftes bald eine Temperatursenkung, bald eine Steigerung; aber auch bei Kaninchen war die Reaktion unter gleichen Umständen nicht immer dieselbe. Ich meinte deshalb vorher die normale Körpertemperatur und die physiologische Tagesschwankung bei Kaninchen und Meerschweinschen feststellen zu müssen, um so mehr als die betreffenden Angaben in der Literatur ziemlich stark von einander abweichen.

I. — Bei Kaninchen beträgt die normale Körpertemperatur 38.5-40.5°

LEFÈVRE (4) berechnete als Durchschnittstemperatur von *gesunden Kaninchen* 39,5; als Maximum 40.8, als Minimum 39.3, während nach RICHET die Durchschnittstemperatur (aus 232 Beobachtungen) 39.55 beträgt.

DAVIDSON und FRIEDEMANN (5) fanden eine Temperatur zwischen 39.— und 40.— bisweilen 38.5 bis 38.7 jedoch nie über 40.—; wird diese Grenze überschritten, so betrachten sie das Tier nicht mehr als normal.

Der Unterschied zwischen Tagesminimum und Maximum betrug 0.5° bis 0.7°.

Eine grössere Tagesdifferenz als 0.9° soll man nach D. u. F. als fieberhaft betrachten, auch wenn das Maximum unter 40°.— liegt.

KILIANI (6) meint als äusserste Temperaturgrenzen bei gesunden Kaninchen 38.5° und 40.2° annehmen zu müssen; als die grösste Tagesschwankung 1° —; plötzliche Temperaturschwankungen sah er nie eintreten und er nimmt erst einen Zusammenhang zwischen irgend einer Manipulation und einer Temperaturänderung an, wenn innerhalb einer Stunde die Temperatur 0.5° oder mehr steigt oder sinkt.

Meine Messungen (229) bei 36 verschiedenen, ganz gesunden Kaninchen gaben eine Durchschnittszahl von 39.5° mit einem Maximum von 40.5° und einem Minimum von 38.5°. Bei lange fortgesetzten täglich dreimal wiederholten Messungen stieg, besonders bei jungen Kaninchen, die Temperatur um einige Zehntel eines Grades. Die Temperatur der jungen Tiere ist durchschnittlich ungefähr 0.5° höher als die der erwachsenen, ausserdem ist sie mehr labil und zeigt grössere Tagesdifferenzen; bei erwachsenen Kaninchen ist die Tagesdifferenz selten grösser als 0.8°. Oefters beobachtete ich in Gegensatz zu DAVIDSON und FRIEDEMANN eine Temperatur zwischen 40°.— und 40.5° bei vollkommen gesunden, besonders bei jungen Tieren. Ich durfte diese als gesund betrachten, nicht nur ihres vollkommen normalen Aussehens, Appetits u. s. w. wegen, sondern auch wegen ihrer normalen Reaktion auf verschiedenen Manipulationen und Injektionen.

Wenn also auch die Grenzen der normalen Temperatur bei verschiedenen Kaninchen weit auseinander liegen, so ist doch die Temperatur jedes einzelnen Tieres ziemlich konstant.

Es ist selbstverständlich, dass man genau darauf achten muss, dass das Thermometer rectal gehörig tief, ca. 4 cm eingeführt wird, weil die Temperatur in geringerer Tiefe öfters bedeutend wechselt. Bei einer Tiefe von 2 cm fand ich z. B. 38.8°, bei 3 cm 39.2° bis 39.3°.

Es empfiehlt sich bei den Versuchen an Kaninchen die Tiere wenigstens eine Stunde vorher in die Umgebung zu bringen, in der an ihnen experimentiert werden soll.

Bei keinem der von mir behandelten Kaninchen blieb die Temperatur während dieser ersten Stunde konstant.

Ich sah sowohl Steigerung als auch Senkung eintreten, doch selten betrug der Unterschied mehr als 0.5°; nach Verlauf der ersten Stunde blieb die Temperatur konstant, und wechselte innerhalb der folgenden halben Stunden selten mehr als 0.2°. Eine Injektio vacua machte die Schwankung nicht grösser; eine Injektion von 1 ccm. 0.7 % Kochsalzlösung (in frisch bereitetem destilliertem Wasser) veranlasste ebenfalls keine deutliche Temperaturreaktion, wie MUTCH und PEMBREY auch schon erwähnten.

Wenn die Kaninchen bei den Versuchen in Rückenlage gefesselt werden, so fängt die Temperatur sofort und sehr schnell zu sinken an, ohne dass eine Spur von einer Gegenregulation wahrzunehmen ist; die Blutgefässe der Ohren sind im Gegenteil oft erweitert, die Tiere zittern gar nicht, die Blutfüllung der Hautgefässe ist eher erhöht (Albino's); diese Senkung dauert etwa anderthalbe Stunde, dann wird ein vorläufiges Minimum erreicht.

Bei 23 Versuchstieren betrug die Senkung in der ersten Stunde 1.2° bis 3°, durchschnittlich 1.88°. Die primäre Senkung wird gefolgt von einer konstanten Periode, in der die Temperatur auf derselben Höhe bleibt oder um einige Zehntel steigt, bis schliesslich nach 12 bis 18 Stunden die terminale Senkung eintritt, welche ziemlich schnell zum Exitus führt. Im allgemeinen fangen die Tiere zu zittern an beim Begin der konstanten Periode.

Diese Senkung der Körpertemperatur beruht bei Kaninchen teilweise auf einem vermehrten Wärmeverlust durch Ausstrahlung, denn sie ist viel geringer wenn die Kaninchen in Pelz oder Watte eingewickelt werden, so dass nur der Kopf frei bleibt (also trotz der vermehrten Wärmeabgabe durch die erweiteten Ohrgefässe).

So fand ich z. B. bei fünf meiner Tiere (in Rückenlage gefesselt und in Watte eingewickelt) eine Senkung von 0.8°, 0.9°, 1°, 1.9° und 2.3° innerhalb einer Stunde, die Durchschnittssenkung betrug also 1.35°; ausserdem trat die konstante Periode früher ein als bei den nicht eingewickelten Tieren.

Bei meinen im Nachstehenden zu berichtenden Versuchen an Kaninchen wurden niemals mehr als 2 cm Lösung eingespritzt, die Temperatur der Tiere war einige Tage vorher kontrolliert worden und normal gefunden; die Tiere wurden eine Stunde vor der Einspritzung in das Laboratorium gebracht, die eintretende Reaktion konnte also als die Folge der Behandlung betrachtet werden, wenn sie grösser war als 0.5°.

II. — Bei Meerschweinchen beträgt die normale Körpertemperatur 37.8-39.2°.

RICHET fand bei Meerschweinchen eine mittlere Temperatur von 39.2°, COLASANTI (7) dagegen 37.1°, während nach meinen Beobachtungen die Normaltemperatur bei gesunden Meerschweinchen zwischen diesen beiden Zahlen liegt, und zwar für Böcke etwas niedriger als für Weibchen, für ältere Tiere etwas niedriger als für jüngere.

Alle Temperaturen wurden rectal bestimmt, bei einer Tiefe von mindestens 2.5 cm und mit Thermometern verschiedener Herkunft (meistens mit dem von FRIEDBERGER angegebenen und von der Firma LAUTENSCHLAEGER angefertigten Thermometer).

Ich fand als Durchschnittstemperatur: bei männlichen erwachsenen Meerschweinchen 38.34° (368 Beobachtungen an 65 verschiedenen Tieren) bei weiblichen 38.5° (291 Beobachtungen bei 93 Tieren).

Die niedrigste Temperatur bei gesunden Tieren betrug 37.8°, die höchste 39.2°; die Tagesdifferenz war selten kleiner als 0.5°.

Die Körpertemperatur unterliegt bei Meerschweinchen weit stärkeren Schwankungen als bei Kaninchen, und nicht nur laufen die Maxima und Minima an verschiedenen Tagen sehr auseinander, sondern beträgt auch die Temperaturdifferenz innerhalb einiger Stuneden öfters mehr als einen Grad.

Wenn man bei gesunden Meerschweinchen während einiger Stunden regelmässige halbstündliche Aufnahmen macht, so sieht man Sinken und Steigen der Temperatur unaufhörlich abwechseln, sodass man nur selten bei zwei aufeinanderfolgenden Aufnahmen, sogar innerhalb einer Stunde, genau dieselben Zahlen findet.

Für meine Versuche wurden nur Tiere gebraucht und als gesund betrachtet deren Temperatur, während einiger Tage vorher dreimal täglich gemessen, sich innerhalb der normalen Grenzen 37.8°, — 39.2° bewegte.

Man muss aber Rechnung tragen mit der Tatsache, dass diese regelmässigen Messungen für die Tiere nicht gleichgültig sind.

Nach mehreren Tagen sträuben sich ihre Haare, die Tiere werden schläfrig und schlaff, die Temperatur fängt an grössere tägliche Schwankungen zu zeigen und langsam zu steigen; bei einzelnen Tieren findet man bald Zahlen zwischen 39.1 und 39.6° sogar 40° und höher.

Es ist ohnehin bekannt, dass besonders junge Tiere zu kränkeln anfangen, wenn sie oft in die Hände genommen werden, und gerade bei jungen Tieren zeigt sich dieses Steigen der Temperatur oft schon nach 2 bis 3 Tagen, bei ältern nach 6 bis 10 Tagen.

Einige Ruhetage genügen bei ältern Tieren, um die Temperatur wieder auf die normale Höhe zurückzubringen.

Zwölf meiner erwachsenen, vollkommen gesunden Tiere zeigten in den ersten 5 Tagen eine Durchschnittstemperatur von 38.4°. Von dem 5ten bis zum 10ten Tage von 39°. Die vorläuftigen Bestimmungen dürfen also nicht länger als etwa 3 bis 4 Tage fortgesetzt werden.

Ist schon die tägliche Temperaturschwankung bei gesunden Meerschweinchen sehr gross, so ist die Labilität der Tiere fast unglaublich, wenn sie irgend einem Versuche unterworfen werden.

Wenn die Tiere von draussen in das Laboratorium gebracht werden, tritt bei einigen eine Senkung, bei andern eine Steigerung der Temperatur ein. Von 29 meiner Tiere blieb nur bei 3 die Temperatur während der ersten Stunde konstant; in 16 Fällen stieg die Temperatur (Maximum 1.4°, Minimum 0.1° durchschnittlich 0.4°), in 10 Fällen sank sie (Maximum 0.9, Minimum 0.1, durchschnittlich 0.35). Auch in der zweiten halben Stunde kommen oft Schwankungen vor von 0.5 bis 0.8, sowohl Senkungen als Steigungen, und erst nachher wird die Temperatur der meisten Tiere beständiger, bald höher, bald niedriger als die Anfangstemperatur, und wechselt jede halbe Stunde gewöhnlich weniger als 0.2° bis 0.3°; recht selten aber bekommt man bei zwei auf einanderfolgenden Messungen dieselben Zahlen. Wenn die Temperatur in den ersten anderthalb Stunden bei zwei aufeinanderfolgenden halbstündlichen Messungen keinen grösseren Unterschied zeigte, als 0.5° so blieb sie gewöhnlich nach dieser Zeit auch konstant.

Der Temperaturunterschied draussen und im Laboratorium kann nicht allein die Ursache der Temperaturschwankung sein, denn wenn man bei mehreren Tieren die Temperatur gleichzeitig bestimmt, findet man sowohl Steigerungen als Senkungen; ausserdem sieht man öfters in der ersten halben Stunde eine Veränderung von nur 0.1, 0.2 während in der zweiten halben Stunde das Thermometer plötzlich 0.5° oder mehr steigt oder sinkt; weiter zeigte es sich, dass die Temperatur ebenso wechselnd ist, wenn die Tiere draussen in ihren Käfigen blieben und dort ihre Temperatur bestimmt wurde; auch dann wurden erst nach anderthalb Stunden bei einem Teile der Tiere die Schwankungen bei halbstündlicher Aufnahme kleiner als 0.3°.

Es empfiehlt sich bei allen Versuchen die Durchschnittstemperatur von je 3 Tieren zu nehmen; man bekommt dann bei den einfachen Serienmessungen eine fast gerade Linie von der zweiten bis zur vierten oder fünften Stunde; die mittlere halbstündliche Steigung oder Senkung beträgt für drei Tiere selten mehr als 0.1°, für jedes einzelne Tier selten mehr als 0.4°; wiederholte Versuche, nur von

einzelnen Ruhetagen unterbrochen, machen die Temperatur noch labiler als sie bereits war.

Als Beispiel gebe ich die folgenden Zahlen für 3 Tiere wobei die oben gestellten Forderungen eingehalten wurden.

12-3-1913. Durchschnittstemperatur der Meerschweinchen No. 60, 61. 64 bei halbstündlicher Messung:

38.7 38.6 38.5 38.4 38.5 38.6 38.6

Temperatur der einzelnen Tiere:

N° 60 38.4 38.1 38.- 37.9 38.3 38.6 38.4
N° 61 38.8 39.- 38.8 38.5 38.7 38.6 38.5
N° 64 38.9 38.7 38.7 38.8 38.7 38.6 38.9

Es zeigte sich, dass die *Injektio vacua* nach einer halben Stunde bisweilen eine geringe Steigerung der Temperatur verursachte, dass aber die halbstündlichen Schwankungen der Durchschnittstemperatur von drei Tieren nur unbedeutend grösser waren als bei der einfachen Serienmessung.

Eine subcutane Injektion *mit 1 ccm. frisch bereiteter 0.8* % *Kochsalzlösung* ruft *im allgemeinen* bei gesunden Meerschweinchen keine deutliche Temperaturreaktion hervor.

Zeit	8 1/2 v.M	10	10 1/4	10 1/2	11	11 1/2	12	Meerschweinchen
22-3 1913	38.7	38.6	38 8	38.9	38.8	38.7	38.6	N° 94, 95, 96.
»	38 5	38.6	38.8	38 6	38.6	38.5	38.1	N° 97, 98, 99.
24-3-1913	38.4	38.5	38.3	38.3	39.3	39 2	39.3	N° 91 92, 93.
28-3-1913	38 3	38.6	39.4	39.-	39.6	38.8	38.8	N° 91, 92, 93.

Die letzten zwei Serien betreffen dieselben Tiere der Injektio vacua welche am 20-3-1913 vorgenommen wurde. Es ist auffallend, dass diese Tiere, welche bei der Injektio vacua keine deutliche Reaktion vorwiesen, eine viertel, b. z. w. eine halbe Stunde nach der Kochsalzinjektion eine starke Steigerung der Temperatur zeigten, während bei mehreren andern Versuchstieren nur eine geringe Steigerung bis höchstens 0.3° (im Durchschnitt von drei Tieren) folgte. Die Zeit zwischen der Injektio vacua am 20-3-1913 und der Injektion mit Kochsalzlösung am 24-3-1913 bei den Tieren 91, 92 und 93 war zu kurz und ebenso folgte die zweite Kochsalzinjektion am 28-3-1913 der ersten zu schnell.

Es ging aus mehreren Versuchen hervor, dass im allgemeinen die Tiere, deren Temperatur einige Tage vorher und auch während

der ersten anderthalb Stunden im Laboratorium innerhalb der gestellten Grenze blieb, auch auf eine Injektion mit frisch bereiteter Kochsalzlösung keine grössere Reaktion zeigten als durchschnittlich 0.3°.

Durch die Fesselung in Rückenlage fängt auch bei Meerschweinchen die Temperatur unmittelbar zu sinken an. Nach einer bis anderthalben Stunde wird ein vorläufiges Minimum erreicht; dann folgt bei einzelnen Tieren eine konstante Periode während 1 bis 2 Stunden, bei andern steigt dagegen die Temperatur um 0.5 bis 1°. Dieser konstanten resp. leicht steigenden Periode folgt, wie bei den Kaninchen eine zweite Senkung, wonach schliesslich die Tiere sterben.

Die schnellste primäre Temperatursenkung bei gesunden erwachsenen Meerschweinchen betrug in einem Falle 2.8° innerhalb 15 Minuten, die grösste primäre Senkung, welche ich beobachtete 4.2° (nach zwei Stunden) die kleinste 0.3°; die Durchschnittssenkung betrug bei 22 erwachsenen Tieren 1.5° innerhalb einer Stunde.

Die Senkung ist bei jungen Tieren viel grösser als bei Erwachsenen, und beträgt oft 4° bis 6°; der Tod folgte bei diesen mehrmals schon nach 3 bis 4 Stunden. Bei wiederholter Fesselung mit nur zwei oder drei Ruhetagen wird die Senkung, auch bei erwachsenen Tieren, grösser.

Was nun die Ursache dieser Temperatursenkung anbelangt, so muss sie zum grössten Teil einer vermehrten Wärmeausstrahlung zugeschrieben werden, denn es gelingt durch Einpacken der Tiere in Watte oder Pelz die Senkung erheblich zu vermindern, und zwar besser als bei Kaninchen (Ohrgefässe !).

Von sechs gesunden Meerschweinchen (No. 103 bis 108) wurden No. 103, 104 und 105 frei d. h. ohne Einpackung in Rückenlage gefesselt, während 106, 107 und 108 in Pelz gewickelt und gleichfalls gebunden wurden.

Die mittlere Temperatursenkung der ersteren betrug 1.2, die Temperatur der eingewickelten Tiere stieg durchschnittlich 0.7.

Am nächsten Tage wurde der Versuch wiederholt, nun wurden aber 103, 104 und 105 eingewickelt und gefesselt, die andern frei in Rückenlage gebunden.

Die Temperatur der frei Gefesselten sank durchschnittlich 1.5; die in Pelz eingewickelten Meerschweinchen zeigten in Gegensatz zu den vorigen jetzt auch eine Temperatursenkung und zwar durchschnittlich 0.8°. Die Durchschnittssenkung von 6 eingewickelten, und 6 frei gefesselten Tieren betrug resp. 0.45 und 1.2.

Auch auf anderer Weise kann man der Abkühlung durch Ausstrahlung vorbeugen, indem man die Tiere in einen Erwärmungsofen bei 38° stellt.

Einige Meerschweinchen wurden lose in ihrem Käfig in den Ofen gestellt und daneben einige andere in Rückenlage gefesselt, die Temperatur der ersten stieg innerhalb einer halben Stunde 1.5° bis 2° während die Temperatur der gefesselten Tiere konstant blieb; nach Verlauf der ersten halben Stunde fing auch die Temperatur der gefesselten Tiere an schnell zu steigen.

Die Steigung bei den frei im Käfig befindlichen Tieren betrug nach einer Stunde durchschnittlich 2.5° bei den gefesselten 1° (es wurden immer Serien von 3 Tieren genommen).

Aus oben stehenden Versuchen ging also hervor dass durch die Fesselung in Rückenlage die Temperatur bei Meerschweinchen schnell sinkt; dass man durch Einwickelung in Pelz die Senkung erheblich vermindern kann, und dass der vermehrte Wärmeverlust durch Ausstrahlung die Hauptursache der Temperatursenkung bildet.

Wenn es sich darum handelt, die Temperaturreaktion bei Meerschweinchen nach irgend welcher Manipulation zu bestimmen benütze man nur erwachsene Tiere (Minimal-Gewicht 450 Gram) deren Körpertemperatur 37.8° nach unten und 39.2° nach oben nicht überschreitet.

Sie müssen anderthalb Stunde vor dem Versuche in das Laboratorium gebracht werden und dürfen während der letzten halben Stunden keine grössere Steigerung oder Senkung der Temperatur zeigen als 0.5°. Unter diesen Bedingungen darf man eine Reaktion über 0.5° dem Eingriff zuschreiben.

Diese ausführliche Schilderung der Normalversuche an Kaninchen und Meerschweinchen war notwendig, weil nur bei genauer Kenntnis der Temperaturschwankungen dieser Tiere sich überhaupt Schlüsse über die Wirkung injizierter Substanzen auf die Körpertemperatur ziehen lassen. Gerade die Labilität ihrer Körpertemperatur macht diese Tiere zu so feinen Reagentien auf temperaturänderende Mittel, hat aber andererseits, wenn man diese Labilität nicht kennt und berücksichtigt, häufige Fehlschlüsse veranlasst.

III. — Injektion von Tetrahydro β naphthylamin bei Kaninchen (1).

Von allen Autoren (STERN, WHITE, MUTCH und PEMBREY u. a.) wurden schon bald nach der Einspritzung mit β die folgenden Symptome beobachtet: die Tiere werden unruhig, die Ohrgefässe enger, die Pupillen und Lidspalten erweitern sich, die Respiration wird sehr schnell, bisweilen röchelnd, der Puls äusserst frequent.

(1) Weiter im Text und in den betreffenden Tabellen wird das von mir benutzte salzsaure Salz das Tetrahydro β naphthylamins einfach β genannt.

Die Tiere sind keinen Augenblick ruhig, klopfen mit den Hinterfüssen, lagern sich gestreckt auf dem Bauch, sowie wir das sehen wenn ihnen im Sommer recht warm ist; nach einigen Sekunden richten sie sich wieder empor, um sich kurz darauf wieder niederzuwerfen. Die Temperatur steigt ohne Ausnahme schon innerhalb einer halben Stunde nach der Injektion.

In mehreren vorläufigen Versuchen hatte ich festgestellt, dass die wirksamste, aber nicht tödliche, Dosis β für erwachsene Kaninchen c. a. 30 Mgr. p. Kg. Tier beträgt (3 procentige Lösung intramusculär eingespritzt); bei jungen Tieren kann 40 Mgr. p. Kg. Tier eingespritzt werden. Auf eine Injektion von 100 Mgr. und mehr folgt bei erwachsenen Kaninchen gewöhnlich der Tod innerhalb der ersten zwei Stunden. Bei meinen Versuchen in der oben angegebenen Dosis traten nie Krämpfe ein, wie sie von andern als konstante Symptome der β Intoxication angegeben werden; wurden aber 40 bis 50 Mgr. pro Kg. Tier eingespritzt, dann zeigte das Tier klonische Krämpfe besonders in den Hinterfüssen und ohne Ausnahme folgte sehr bald der Tod.

Bei der Sektion der infolge der β Injektion verstorbenen Tiere fand ich stets ausgedehnte Blutungen in der Magen- und Darmwand sowie starke Blutfüllung der Leber und aller Gefässe des Unterleibes. Sub finem kommt es zur Verengerung der Pupillen.

Alle Tiere die mehrere Male mit 30 Mgr .pro Kg. Tier eingespritzt waren, starben nach kürzerer oder längerer Zeit, einzelne schon nach einmaliger Injektion, und zwar alle unter denselben Erscheinungen. (Spättod).

Während der ersten acht Tage, in einzelnen Fällen noch länger, bemerkt man nichts besonders an den Tieren, sie sind munter und essen gut; allmählig tritt aber eine Abmagerung ein, die Haare sträuben sich, der Appetit verschwindet, das Gehen wird ihnen schwer; bei der Berührung fallen sie um, schliesslich findet man die Tiere nach 2 bis 3 Wochen plötzlich tod in ihrem Käfig. Bei den abgemagerten Tieren findet man meistens im ganzen Körper, in den Lungen, im Herzen, im Darm, in den Drüsen, und ohne Ausnahme in der Leber nekrotische Herde; bisweilen ist letzteres Organ ganz von diesen scheinbaren Abzessen eingenommen; das Bild ähnelt macroscopisch dem der Tuberkulose.

In keinem einzelnen Falle waren Tuberkelbacillen in diesen Herden nachweisbar. Es wäre auch recht merkwürdig, wenn alle diese Tiere eine spontane Tuberkulose bekommen hätten.

Obendrein bat ich Herrn Collegen SORMANI ab und zu einige Organe für mich microscopisch zu untersuchen; seine Rapporte lau-

teten immer « necrotische Herde, ganz bestehend aus Detritus, aber ohne irgend eine Aehnlichkeit mit Tuberkulose; Perivasculitis, Endovasculitis, aber keine Tuberkeln, keine Riesenzellen. »

In dieser Hinsicht zeigt das β eine Uebereinstimmung mit dem Adrenalin; denn GROBER (8) sah auch nach wiederholter Adrenalineeinspritzung bei Kaninchen eine Lebererkrankung auftreten, allerdings nur in 3 von seinen 27 Fällen.

Dabei fand er ebenfalls Stauung in den Kapillaren Rundzelleninfiltration, unter der Oberfläche Blut-extravasate. Ob es sich um Zelldegenerationen, Kapillar-wandveränderungen oder um Tromben mit Infarktbildungen handelte, entscheidet er nicht.

Die Temperatursteigerung, die ich bei meinen Kaninchen durch eine intramusculäre β. Injektion verursachen konnte, stimmt überein mit der von den andern Autoren beschriebenen und variierte von 1.4° bis 5.5°; für 27 meiner Kaninchen betrug die Durchschnittssteigerung 2.27°, das Maximum wurde erreicht nach anderthalb, höchstens 2 Stunden; nach circa 4 Stunden war die Temperatur wieder normal.

Wenn man aber die Tiere an zwei aufeinanderfolgenden Tagen einspritzt, so ist die Temperatur-reaktion am zweiten Tage viel geringer als am ersten Tage und selten grösser als 0.5°, während nach einem oder höchstens zwei Ruhetagen die Temperatur-reaktion wieder grösser wird.

Aus den Untersuchungen von KREHL und MATTHES (9) ROLLY (10), RICHTER (11) ist es bekannt dass es wenn auch nicht unmöglich (RICHTER), so doch jedenfalls viel schwieriger ist bei *glycogenfreien* Tieren aseptisches Fieber hervorzurufen als bei normalen. Der Gedanke lag also auf der Hand, dass durch die β Einspritzung das Glycogen der Leber aufgezehrt wurde, dass deshalb die Tiere auf die zweite Injektion derselben Dosis mit keiner oder einer geringeren Temperaturerhöhung antworteten, und es musste also an erster Stelle der Glycogengehalt der Leber nach einer β — Injektion bestimmt werden. In den folgenden Versuchen wurden die Versuchstiere am Ende des Experiments durch Nackenschlag getötet, falls es nicht in der betreffenden Tabelle anders angegeben ist. Das Glycogen wurde nach der Methode von PFLUEGER (12) isoliert, der Zuckergehalt der invertierten Glycogenlösung nach der Methode von BERTRAND bestimmt. Für die Bereitwilligkeit, womit Herr Professor PEKELHARING in Utrecht mir sein Laboratorium zur Verfügung stellte, sage ich Ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank.

Wegen des wechselnden Glycogengehaltes der Leber bei gesunden Tieren, habe ich meine Versuche an Kaninchen so eingerichtet dass

ausser den behandelten Tieren gleichzeitig das Leberglycogen eines Kontrolletieres bestimmt wurde; sämmtliche Tiere einer selben Versuchsreihe waren gleich alt, von derselben Mutter und in vollkommen gleicher Weise gefüttert worden.

HIRSCH und REINBACH (13) haben bewiesen, dass schon durch die einfachste Manipulation der Blutzuckergehalt bei den Versuchstieren steigen kann. Es wäre also denkbar, dass z. B. eine Kochsalzinjektion auch einen Verlust des Leberglycogens verursacht; um so mehr als FREUND (14) das Kochsalz auch als ein Sympathicusgift betrachtet und das Kochsalzfieber von einer erhöhten Erregbarkeit oder einem gesteigerten Tonus des Sympathicus ableitet, indem es entweder direkt auf die sympathischen Nerven wirkt oder indirekt Adrenalin mobilisiert oder das Versuchstier für Adrenalin sensibilisiert.

Es wäre also zu erforschen, ob auch durch eine Injektion von Kochsalzlösung, vielleicht schon durch Injektio vacua das Glycogen teilweise aus der Leber schwand.

Ob durch grössere, fiebererregende Dosen Kochsalz das Glycogen aus der Leber verschwindet habe ich nicht versucht; jedoch konnte ich feststellen, dass eine physiologische Kochsalzinjektion in derselben Quantität, wie sie für die Lösung des β benutzt wurde, weder bei intravenöser noch bei subcutaner Injektion einen deutlichen und konstanten Glycogenverlust aus der Leber verursachte wie aus der Tabelle I ([1]) hervorgeht.

Nach Erledigung dieser Vorfrage wurde dann der Einfluss der β Injektionen auf den Glycogenhalt der Leber untersucht, und wie aus der Tabelle II ersichtlich ist, *schwindet durch diese Einspritzungen der grösste Teil des Leberglycogens*.

Wie wir gesehen haben, zeigen die durch eine erste β Iniektion glycogenarm gemachten Tiere bei der zweiten Injektion eine geringere Temperatursteigerung; es war unwarscheinlich, dass es sich hier um eine geringere Empfindlichkeit b. z. w. um eine Immunität dem β gegenüber handelte, vielmehr muss angenommen werden, dass der Glycogenverlust durch die erste Injektion Ursache der geringeren Steigerung ist, denn die Reaktion ist noch geringer, wenn man die Tiere zwischen den beiden Injektionen hungern läszt, und umgekehrt konnte ich durch Vergrösserung des Glycogenvorrats der Leber, sowohl die Temperaturreaktion als die sonstigen Intoxicationserscheinungen steigern.

Wenn man nämlich normale Kaninchen mehrere Tage hauptsächlich mit Hafer und Brot füttert, so kommt es zu einer be-

(1) Siehe am Schluss der Arbeit.

trächtlichen Zunahme ihres Leberglycogens (s. Tabelle X). Bei solchen Tieren tritt dann nach einer β Injektion eine viel stärkere Temperatursteigerung ein, als man es sonst nach einer gleichen Dosis beobachtet.

Wie aus den Versuchen 84 und 85 (Tab. II) hervorgeht, betrug die Steigerung unter diesen Bedingungen 5.2° und 3.9° und zwar in weniger als zwei Stunden.

Ausserdem waren alle Intoxicationserscheinungen viel ausgeprägter. Sämmtliche Hafertiere starben durch eine Einspritzung von circa 30 Mgr. p. Kg. Tier (eine Dosis von 70 Mgr. bei mittelgrossen Kaninchen war immer tödlich). Die Tiere sind unmittelbar nach der Injektion sehr unruhig, die Respiration ist unzählbar, die Ohrgefässe extrem verengert, die Pupillen sehr weit. Bald aber, nach ungefähr einer Stunde, ändert sich das Bild. Die Hinterfüsse werden paretisch, die Pupillen verengeren sich, die Respiration wird sehr langsam und röchelnd, die Tiere zittern am ganzen Körper, es macht den Eindruck als ob man den Tieren eine weit grössere Dosis injiziert hätte.

Bekommen die Tiere dagegen nur Gras und grünes Futter, so schwindet ihr Leberglycogen teilweise (Tab. X), dann sind auch alle Symptome viel leichter, und die Temperatur steigt weniger. (Eine Ausnahme machte nur No. 89 (Tabelle IV). Dieses Tier war trotz der Temperatursteigerung um fast 2° auffallend ruhig).

Danach steht wohl fest, dass die Temperatursteigerung, vielleicht auch die Heftigkeit aller Symptome nach einer β Intoxication bei Kaninchen, abhängig ist von dem momentanen Glycogenvorrat der Leber.

OTT (17) meinte freilich auch bei Glycogenfreien Tieren durch eine β Injektion Fieber hervorrufen zu können. Die Wirkung des β soll sich seiner Aussicht nach mehr dem Effekt der Bakteriengifte nähern, und [bei Glycogen-mangel] auf einer Steigerung des Eiweissumsatzes beruhen. Aus der betreffenden Arbeit geht aber hervor, dass OTT seinen Versuchstieren innerhalb 24 Stunden etwa zwanzig Injektionen von Adrenalin und Strychnin gab; wenn er dann einige Stunden später β injizierte, stieg die Temperatur der Versuchstiere. Erstens kann man nun nicht daran zweifeln, dass seine Tiere, die ausserdem vier bis fünf Tage lang nur Wasser bekommen hatten, nicht mehr als normal zu betrachten sind; zweitens hat OTT leider die Protokolle der Kontrollkaninchen nicht veröffentlicht. Er hätte zeigen müssen, dass die Adrenalin-Strychnintiere ohne folgende Injektion ihre normale Temperatur behielten, und dass die Tiere durch die combinierte Adrenalin-Strychnin Behandlung ohne β Einspritzung wirklich glycogenfrei waren. Hat doch POLLAK (15)

erwiesen, dass bei Karenz-Kaninchen die Leber unter dem Einfluss von Adrenalin Glycogen bilden kann.

– Ich habe deshalb die Versuche OTT's genau nach seinen Vorschriften (Contrib. from the Phys. laboratory, 1907, S. 677 und 678) wiederholt.

Die meisten Versuchstiere (4) starben schon innerhalb der ersten 12 Stunden des Versuches, nur bei zwei Tieren konnte die ganze Behandlung zu Ende geführt werden.

Es ergab sich, dass die Temperatur der Adrenalin-Strychnin-Tiere ohne β Injektion nicht stieg, dass aber die Leber der zwei Versuchstiere (No. 131 und 132) 1.943 Gramm (2.9 %) und 1.64 Gramm (2.4 %) Glycogen enthielt, und diese Menge genügt zur Erzeugung einer Hyperthermie durch eine β Injektion.

Diese Zahlen stimmen überein mit den von POLLAK gefundenen Werten.

Aus meinen Versuchen ging noch hervor, dass die Glycogenbildung bei *Karenz-Kaninchen* schon innerhalb acht Stunden nach der Adrenalin-Injektion nachzuweisen ist, und dass deshalb dazu nicht, wie bei den Versuchen POLLAKS, wiederholte Adrenalin-Injektionen während mehrerer Tage erforderlich sind.

Wenn ich aber die Kaninchen wirklich glycogenfrei machte durch Hunger und Strychnin-Krämpfe, so konnte ich durch eine β Injektion keine Hyperthernie mehr erzeugen.

Es war also deutlich, dass das von OTT zur Erschöpfung des Glycogens injizierte Adrenalin gerade den *umgekehrten* Effekt gehabt hat, als OTT voraussetzte.

Von einigen Autoren wird angegeben, dass junge Tiere eine β Injektion mit einer geringeren Temperatursteigerung antworten als ältere. Ich habe daher untersucht, ob vielleicht die jungen Tiere einen geringeren Glycogen-Vorrat in der Leben hatten.

Als ich für diese Versuche drei sehr junge etwa 5 Wochen alte Kaninchen aussuchte, war das Resultat, was den Glycogengehalt der Leber betraf, mir ganz unbegreiflich. (Tab. II, No. 60, 61 und 62). Die Temperatur-Reaktion war bei No. 61 gering für eine Dosis von etwa 40 Mgr. pro Kg. Tier ; bei No. 62 sogar negativ, und dennoch könnte der Glycogenvorrat durch die Injektion vermindert scheinen, wenn nicht auch das Kontrolletier über einen sehr kleinen Vorrat verfügt hätte.

Entweder müssen also beim Anfang des Versuches alle drei Tiere einen sehr geringen Vorrat Leberglycogen gehabt haben, oder die Karenz durch die zweistündliche Entfernung von der Mutter genügte, um den Vorrat so stark zu vermindern. Der Versuch wurde dann wiederholt mit zwei Kontrolletieren (No. 63, 64, 65), wovon das eine sofort getötet wurde, das zweite zwei Stunden später, also zu gleicher Zeit mit dem β Tiere. Das sofort getötete Tier hatte einen viel grössern Glycogenvorrat als die beiden andern. Der Glycogenschwund und die Temperaturerhöhung bei dem Ka-

ninchen No. 65 stimmt volkommen mit jener der andern Versuchstiere überein.

Wann nun das Hungertier No. 64 betrifft, so ist es auffallend dass sein Leberglycogenvorrat sogar noch kleiner war wie bei dem mit β eingespritzten Tiere No. 65.

Am 29. VI., also zwölf Tage später, wurden wieder drei Tiere (No. 72, 73 und 74) aus demselben Wurfe ausgesucht; wieder wurde ein Tier sofort getötet, ein zweites hungerte zwei Stunden, dem dritten wurde 20 Mgr. β eingespritzt.

Die Glycogenmenge in der Leber dieser drei Tiere war bedeutend grösser als bei den 12 Tage früher getöteten Tieren und jetzt war der Einfluss der zweistündlichen Karenz während der Versuchszeit aufgehoben; das sofort getötete Tier zeigte sogar einen geringeren Glycogengehalt als das Hungertier.

Die Tiere waren damals in Gegensatz zu den No. 63, 64, 65 in viel besseren Verhältnissen was ihr Leberglycogen anbelangt, denn einerseits hatte das Muttertier nur noch fünf Jungen zu versorgen, andererseits nahmen diese schon reichlich Hafer und Brot zu sich.

Nach meinen Erfahrungen ist die Reaktion bei jungen Tieren weniger konstant, doch ich beobachtete öfters auch hier sehr erhebliche Temperatursteigerungen; die Dosis wurde allerdings etwas grösses genommen und zwar 40 bis 50 Mgr. p. Kg. Tier.

Es fragte sich ob die Hyperthermie und die sonstigen Intoxicationserscheinungen nach einer β Injektion bei jungen Kaninchen vielleicht geringer wären zufolge einer vermehrten Wärmeabgabe. Im Vergleich mit dem Köperinhalt ist ihre Körperoberfläche grösser, die Wärmeabgabe also leichter, und tatsächlich gelingt es auch durch künstliche Vermehrung der Wärmeabgabe bei *erwachsenen* Kaninchen die Hyperthermie zu verhindern und alle Intoxicationerscheinungen zu mildern.

Wie wir oben gesehen haben, sinkt durch die Fesselung in Rückenlage die Temperatur der Kaninchen, und zwar zum Teil durch vermehrte Wärmeabgabe. Es zeigte sich nun, dass *bei gefesselten Kaninchen durch eine β Injektion die Körpertemperatur sinkt statt zu steigen, dass aber bei gefesselten und in Pelz eingewickelten Kaninchen die β Injektion von der normalen Temperatursteigerung gefolgt wird, und dass in beiden Fällen das Glycogen aus der Leber schwindet.*

Ich konnte sogar bei Haferkaninchen eine Dosis β, welche unter normalen Verhältnissen den Tod verursacht haben würde, einspritzten, wenn ich der Steigerung der Temperatur vorbeugte durch Fesselung der Tiere in Rückenlage, die Ohren mit Totuol einrieb, und das Haar schnell von dem Bauchhaut abschnitt, damit die Wärmeabgabe möglichst erleichtert würde; die Tiere starben dann nicht, und die Temperatur sank (in zwei Versuchen um 2.8° und 1.2°). Ich möchte

noch beiläufig auf eine Tatsache aufmerksam machen, n. l. dass die Einreibung der Ohren mit Toluol, wenn die Kaninchen mit β eingespritzt worden sind, nur kurze Zeit nach der Injektion und dann auch nur rasch vorübergehend eine Erweiterung der Gefässe zufolge hat, während diese Behandlung sonst eine viel dauerhaftere Dilatation dieser Blutgefässe verursacht.

Nun könnte man noch den Einwand machen, dass durch die Fesselung der Glycogenvorrat der Leber vermindert wurde und dass deshalb die Hyperthermie durch die β Injektion ausgeblieben ist, besonders weil BOEHM und HOFFMANN (16) nachweisen konnten, dass die Fesselung bei Katzen eine Hyperglykämie und Glycosurie zufolge hat, und dass die Tiere auch Zucker ausscheiden wenn sie aufgebunden und durch Einwickelung vor Abkühlung geschützt werden.

Wie aus den Versuchen in Tabelle III hervorgeht, war der Glycogenvorrat in der Leber bei den aufgebundenen aber nicht eingewickelten Tieren bald grösser bald geringer, bei den gefesselten und vor Abkühlung geschützten Tieren aber stets höher als bei den Kontrolltieren. In kienem dieser Fälle konnte ich Glycose im Harn nachweisen. (Phenylhydrazinprobe).

2-4-1913. Kaninchen N° 26. Gewicht 2500 Gramm. Das Tier wird in Rückenlage gefesselt und zu gleicher Zeit mit 75 Mgr. β eingespritzt.

Temperatur vor der Injektion und Fesselung 39.2°. Bei halbstündlichen Temperaturaufnahmen 38.—, 38.7, 38.8, 38.7, 38.3, 38.1. Dann wird das Tier befreit und es steigt die Temperatur wieder 38.5, 38.8.

2-4-1913. Kaninchen N° 20. Gewicht 1800 Gramm. Das Tier wird gefesselt und erhält sofort 60 Mgr. β intramusculär.

Temperatur vor der Injektion 38.8. Bei halbstündlichen Temperaturaufnahmen 38.8, 37.8, 37.9, 37.8, 37.6, 37.6.

Dann wird das Tier befreit, Temperatur eine halbe Stunde später 38.5.

Auch wenn die Kaninchen in Rückenlage gefesselt und erst dann eingespritzt werden, sobald die konstante Periode erreicht ist, steigt die Temperatur nicht, solange die Tiere gefesselt *bleiben*.

2-4-1913. Kaninchen N° 12. Gewicht 2200 Gramm. Temperatur vor der Fesselung 40.8°, während der Fesselung bei halbstündlichen Aufnahmen 39.5, 38.5, 38.—.

Dann wird 70 Mgr. β eingespritzt. Temperatur 37.9, 37.8, 37.7, 37.8, nach der Befreiung 38.8, 40.— bei halbstündlicher Aufnahme.

Kaninchen N° 25. Gewicht 2200 Gramm. Temperatur 38.9.

Das Tier wird in Rückenlage gefesselt, Temperatur bei halb-

stündlicher Aufnahme 37.9, 37.6, 37.3, 37.4. Das Tier erhält dann 70 Mgr. β Temperatur 37.2, 37.1, 37.— nach der Befreiung 38.4, 39.2.

Bei No. 12 und 25 sehen wir also, dass eine Injektion während der Fesselung total erfolglos bleibt. Bisweilen tritt aber nach der Injektion während der Fesselung eine vorübergehende Steigerung ein, die wieder von einer Senkung gefolgt wird ; erst nach der Befreiung steigt die Temperatur, bis die Anfangstemperatur wieder erreicht ist.

30-3-1913. Kaninchen N° 18. Gewicht 1650 Gramm. Temperatur vor der Fesselung 40.4, dann bei halbstündlicher Aufnahme 38.9, 38.6, 38.5.

Das Tier erhält 60 Mgr. β Temperatur 38.6, 39.5, 40.—, 38.2. Dann wird es befreit. Temperatur 40.8, 40.1, 40.3.

Wurden die Tiere aber nach einer zweistündlichen Fesselung befreit und erst mit β eingespritzt, nachdem die normale Temperatur wieder erreicht worden war, dann folgte, wie zu erwarten war, die normale Steigerung, die Tiere hatten ja ihren Glycogenvorrat während der Fesselung behalten.

13-4-1913. Kaninchen N° 24. Gewicht 2000 Gramm. Temperatur vor der Fesselung 38.7; das Tier wird anderthalb Stunden lang in Rückenlage gefesselt.

Temperatur 37.8, 37.4, 37.7, dann wird das Tier befreit (Temperatur 39.1, 39.3) und erhält eine Stunde nach der Befreiung 70 Mgr. β Temperatur 39.3, 41.5, 42.3, 41.7, 40.6, 40.2.

Kaninchen N° 14. Gewicht 1400 Gramm. Temperatur vor der Fesselung 39.9, während der Fesselung bei halbstündlicher Aufnahme 38.6, 38.6, 38.7. Dann wird das Tier befreit, (Temperatur 39.6, 39.4.) und eine Stunde nach der Befreiung mit 60 Mgr. β injiziert. Temperatur 39.4, 41.2, 41.6, 41.3, 40.7, 39.7.

Kaninchen N° 32. Gewicht 2200 Gramm. Durch die Fesselung sinkt die Temperatur von 40.1 bis 38.7. Nach der Befreiung steigt sie von 38.7 bis 39.9. Die Injektion von 70 Mgr. β wird dann von einer Steigerung bis 41.4 gefolgt.

Schliesslich wurden zwei Kaninchen mit β eingespritzt und, nach dem die Temperatur ihr Maximum erreicht hatte, gefesselt. Es folgte dann eine sehr starke Temperatursenkung, die konstante Periode fehlte oder trat erst viel später ein.

13 Mai Kaninchen N° 45 Gewicht 2010 Gr		Kaninchen N° 46 Gewicht 2200 Gr	
Temp. bevor der Inj.	40.-	Temp. bevor der Inj.	39.7 Inj.
Inj. 70 Mgr β	40.5	70 Mgr β	40.1
	41.1		41.3
	40.4		41.7
Das Tier wird gefesselt	40.1	Das Tier wird gefesselt	42.1
	38.8		40.5
	38.-		39.2
	37.8		38.5
2 Stunden später	37.-	2 Stunden später	37.-
3 » »	36.-	3 » »	37.-

In diesem Abschnitt konnte also gezeigt werden, das die Temperatursteigerung, welche bei Kaninchen durch eine β Injektion ausgelöst wird, in entscheidender Weise vom Glykogenbestand des Tieres abhängt, dass sie bei grossem Glykogenvorrat sehr stark, bei geringem Vorrat schwach ist. Ferner ergab sich, dass infolge einer β Injektion das Glykogen aus der Leber verschwindet. Der Schluss liegt also nahe, in der Ausschwemmung des Leberglykogens die Ursache der Temperatursteigerung zu sehen. Durch Steigerung bzw. Erleichterung der Wärmeabgabe lässt sich das Eintreten der Hypertermie verhindern, und eine bereits eingetretene Temperatursteigerung leicht herabdrücken.

Im Anschluss hieran habe ich noch die Wirkung von Adrenalin und Cholin auf den Glykogenvorrat des Kaninchens untersucht; ersteres weil es das typische Sympathikusreizmittel ist, letzteres, weil es von einer Reihe von Autoren als ein Reizmittel des Parasympathikus angesehen wird.

IV. — Adrenalin-Injektion bei Kaninchen

DOYON und KAREFF (21) sahen bei einem Hunde nach einer Adrenalininjektion das Glycogen fast vollständig aus der Leber verschwinden. Denselben Erfolg erzielten GATIN-GRUSEWSKA (18), AGADSCHANIANZ (19) und POLLAK l. c. bei Kaninchen.

Obgleich bei meinen Versuchen der Verlust weniger stark war, so war es doch unzweifelhaft, dass bei Kaninchen durch eine Adrenalininjektion in einer Dosis, welche keine oder jedenfalls keine erhebliche Temperatursteigerung hervorruft ein Teil des Leberglycogens verloren geht.

Ich verzichte darauf die betreffenden Versuche in allen Details zu beschreiben und verweise für die Resultate nach Tabelle IV. Das Kaninchen No. 88, zeigte nach einer Adrenalininjektion, sogar einen geringeren Glycogenvorrat in der Leber als das Tier No. 87. Auch

sonst war nach einer Adrenalininjektion der Glycogengehalt der Leber geringer als der der Kontrolltiere (Kaninchen No. 100, 101 und 102). Es hat den Anschein, dass der Glycogenschwund aus der Leber eine der konstantesten Symptome einer Sympathicusreizung ist, und es fragte sich, ob vielleicht das Cholin als Antagonist des Adrenalins und des β die normale Glycogenabgabe durch die Leber verminderte.

V. — Cholin-Injektion bei Kaninchen

Wie aus der Tabelle V ersichtlich ist, *hatten die Cholintiere einen grösseren Glycogenvorrat in der Leber als die Kontrolletiere.*

Es bleibe dahingestellt ob es sich um eine Ansammlung des Glycogens auf Kosten anderer Kohlenhydratdepots handelte, oder ob das Cholin die Mobilisierung des Glycogens während der Versuchszeit verhinderte. Ich habe darauf verzichtet nachzuforschen ob man durch eine gleichzeitige Cholin und Tetrahydronaphthylamininjektion dem Fieber und dem Glycogenschwund vorbeugen kann; nur einmal habe ich diese Doppelinjektion verabreicht. Das Kaninchen starb nach einer Stunde unter heftigen Krämpfen, Zittern des ganzen Körpers, Speichelfluss, maximaler Unruhe, schliesslicher Lähmung der Hinterfüsse und sehr engen Pupillen. Die Temperatur stieg um 4.1°, der Glycogengehalt der Leber war dem des β Tieres gleich. FREUND konnte durch eine Einspritzung von 1 Mgr. Pilocarpin oder 50 Mgr. Cholin das Kochsalzfieber verhindern). Es hatte also den Anschein, als ob das Cholin weder die Hyperthermie noch den Glycogenschwund nach β Injektion verhindern könne.

Ich möchte aber ohne weitere Versuche aus solchen Doppelinjektionen keine Schlüsse ziehen.

VI. — Injektion von Tetrahydro β naphthylanin bei Meerschweinchen

Im Gegensatz zu den Kaninchen blieben die Meerschweinchen nach der β Einspritzung (das Gift wurde immer subcutan eingespritzt) vollkommen ruhig, nur einzelne zeigten einen merkbaren Bewegungsdrang: Pupillenerweiterung und Glotzaugen wurden weniger regelmässig bemerkt, bisweilen wurden Manegebewegungen beobachtet. Krämpfe traten nur bei letaler Dosis und kurze Zeit vor dem Tode auf.

Eine Hyperthermie kommt auch bei Meerschweinchen vor, jedoch reagieren die Tiere ebenso oft mit einer Temperatursenkung; in allen Fällen schwindet aber das Glycogen aus der Leber. Auch bei Meerschweinchen ist es also unmöglich, dass der Glycogenverlust secundär,

die erhöhte Körpertemperatur primär ist. Später werden wir sehen unter welchen Bedingungen bei Meerschweinchen eine Hyperthermie nach der β Injektion folgt.

Sterben die Meerschweinchen infolge der Einspritzung, dann findet man ohne Ausnahme eine ausgedehnte Blutung in der Darm- und Magenwand, bisweilen punktförmige Blutungen im Pericard, im Herzmuskel und in den Lungen.

Eine Menge von 3 Mgr pro 100 Gramm Tier in 1 procentiger Lösung ist bei gesunden Meerschweinchen in den meisten Fällen tödlich. Bei dieser Dosierung folgt dann und wann in der ersten halben Stunde nach der Einstpritzung eine geringe Temperatursteigerung, jedoch in den meisten Fällen fängt schon innerhalb dieser Zeit die Temperatur zu sinken an, und erreicht nach etwa 2 Stunden ein Minimum. Dann frieren die Tiere, sie zittern, sind unsicher in ihren Bewegungen, die Hinterfüsse schleppen nach; bei einzelnen folgt nun eine langsame Genesung und nach 4 bis 6 Stunden ist die Anfangstemperatur wieder erreicht; bei dem grössten Teil aber folgt der Tod nach 3 bis 4 Stunden unter fortdauernder Temperatursenkung, tonischen und klonischen Krämpfen und röchelndem Atmen.

Bei einer Serie von 6 gesunden erwachsenen Meerschweinchen betrug nach der Injektion die Senkung bei den 2 wiederhergestellten Tieren 2° und 1.9°. Die vier Tiere, welche nach 3 bis 4 Stunden starben, zeigten eine Temperatursenkung von 7.9°, 7.3°, 5.7° 4.8°; die Durchschnittssenkung betrug für 6 Tiere 4.9. Eine Ausnahme bildete nur No. 117 (Tab. VI) das auf die β Injektion (3 Mgr β per 100 Gr. Tier) mit einer Temperatursteigerung von 38° bis 40.2° antwortete.

Eine Dosis von 2 Mgr pro 100 Gr Tier veranlasst selten den Tod bei gesunden Meerschweinchen; von 48 Tieren starben nur 2, eines dieser Tiere war zu jung (400 Gr. Gewicht), beide zeigten bei der Sektion das oben beschriebene Bild der acuten β Vergiftung.

Bei dieser Dosierung sieht man bei gesunden Meerschweinchen bald eine Senkung bald eine Steigerung der Temperatur auftreten, die Senkung ist geringer als nach der Injektion von 3 Mgr. per 100 Gr. Tier; dass Minimum wird früher, in der Regel schon innerhalb einer Stunde, die Ausgangstemperatur nach 4 bis 5 Stunden erreicht. Als grösste Senkung nach 2 Mgr. pro 100 Gr. Tier beobachtete ich 5.2°, als kleinste Senkung 0.8°; die grösste Temperatursteigerung betrug 1.2, die kleinste 0,4°. Auch eine Dosis von 1 Mgr. per 100 Gr. Tier gibt bei gesunden Meerschweinchen bald eine Erhöhung der Temperatur bald eine Senkung; die Reaktion läuft in ungefähr 4 Stunden ab. Bei 15 Tieren fand ich als grösste Steigerung 2°, die grösste Senkung betrug 1.6°, die Durchschnittssteigerung 1.05° (6 Tiere), die Durchschnittssenkung 0.92° (9 Tiere).

Wird das Quantum noch kleiner gewählt z. B. 0.5 Mgr. per 100 Gr. Tier, dann treten auch sowohl Steigerungen als Senkungen der Temperatur ein.

Wurden die Injektionen bei demselben Tier am nächsten Tage wiederholt, dann war die Senkung der Temperatur nach der zweiten Injektion oft kleiner als nach der ersten, während eine dritte Injektion bisweilen sogar eine Steigerung hervorrief (bei diesen Versuchen wurde immer eine Menge von 2 Mgr. per 100 Gr. Tier gewählt, da die Einspritzung von 3 Mgr., per 100 Gr. von zu wenig Tieren überlebt wird). *Wenn man die Tiere aber an zwei aufeinanderfolgenden Tagen einspritzt und während der zwischenliegenden 24 Stunden hungern lässt, dann wird die zweite Injektion gefolgt von einer grösseren Senkung b. z. w. kleineren Steigerung.*

Fünf meiner Tiere zeigten nach der ersten Injektion (2 Mgr. per 100 Gr. Tier) die folgenden Reaktion — 1.3; — 0.3; + 0.8; + 0.7; — 1.6; dann hungerten sie 24 Stunden und erhielten ein zweites Mal 2 Mgr. per 100 Gr. Reaktion — 1.6; — 1.4; — 0.3; — 0.8; — 1.5.

Aus den folgenden Versuchen geht hervor, wie unberechenbar die Temperaturreaktion bei Meerschweinchen nach einer β Injektion ist.

Meerschweinchen No. 75. — Gewicht 500 Gramm.

11 März 1913. 2 Mgr. per 100 Gr. Tier (subcutan). Die Temperatur sinkt von 38.8 bis 35.4 (nach 1 1/2 Stunde).

13 März 1913. 2 Mgr. β pro 100 Gr. Tier wie oben. Die Temperatur sinkt von 38.4 bis 37.2 (nach 2 Stunden).

14 März 1913 wie 13 März 1913. Die Temperatur steigt von 38.4 bis 38.8 (nach 2 Stunden).

Meerschweinchen No. 70. — Gewicht 800 Gr.

11 März 1913. 2 Mgr. β per 100 Gr. Tier (subcutan). Die Temperatur sinkt von 38.9 bis 33.7 (nach 2 1/2 Stunde).

13 März 1913 wie 11 März 1913 die Temperatur sinkt von 38.5 bis 36.5 (nach 2 1/2 Stunde).

Meerschweinchen No. 74. — Gewicht 700 Gr.

11 März 1913. 2 Mgr. β per 100 Gr. Tier (subcutan). Die Temperatur sinkt von 39.1 bis 37.6 (nach einer Stunde).

Meerschweinchen No. 37. — Gewicht 450 Gramm.

11 März 1913. 2 Mgr. β per 100 Gr. Tier. Die Temperatur sinkt von 38.4 bis 35.5.

13 März 1913 wie 11 März 1913. Die Temperatur steigt von 38.6 bis 39.7.

Wie aus den Versuchen (Tab. VI No. 115 bis 200 und Tab. VII No. 217 bis 234 hervorgeht schwindet auch bei Meerschweinchen

das Glycogen durch eine β Injektion grösstenteils aus der Leber-; die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei den Kaninchen.

Warum tritt nun bei Meerschweinchen nach der Injektion bald eine Steigerung bald eine Senkung der Temperatur ein? Man muss wohl annehmen dass durch die Injektion die Wärmeproduktion und die Wärmeabgabe beide gesteigert werden, während es vom momentanen Glycogengehalt der Leber abhängig sein könnte, ob die Produktion oder die Abgabe überwiegen und die Resultante also eine Temperatursteigerung oder eine Senkung wäre.

Bei Kaninchen haben wir ja gesehen, dass die Glycogenreichen Hafertiere viel stärker reagierten als die Grastiere und das die Hyperthermie fehlte oder sehr gering war, wenn die Tiere durch eine vorangehende β Injektion glycogenarm gemacht worden waren.

Nun kann man sehr leicht den Glycogengehalt der Leber bei Meerschweinchen bis auf einen Bruchteil eines Procents erniedrigen, wenn man den Tieren vier oder fünf Tage lang ausschliesslich Grünfutter gibt (sehe Tabelle X).

Die Hafertiere hatten dagegen 4 bis 6 % Glycogen in der Leber. Wie ich bei späteren Versuchen erfahren habe kann der Glycogengehalt der Leber von Meerschweinchen durch Fütterung mit roten Karotten leicht bis auf 10 bis 12 % getrieben werden. Wurden zu gleicher Zeit Hafertiere und Grastiere eingespritzt (Tab. VI No. 195, 197, 199, 200) dann zeigte sich in sofern ein deutlicher und konstanter Temperaturunterschied, als die Grastiere (mit geringerm Glycogengehalt) *nie* eine Temperatursteigerung zeigten, während bei den Hafertieren (mit reichlichem Leberglycogen) *fast immer* eine Hyperthermie auftrat.

Hieraus ergiebt sich folgende Deutung meiner Versuchsresultate: die β Injektion veranlasste bei allen Meerschweinchen eine vermehrte Wärmeabgabe, die Hafertiere verfügten über ein ausreichendes Quantum Leberglycogen um ihre Körpertemperatur aufrecht zu halten, oft sogar erheblich zu steigern; der Mangel an Leberglycogen bei den Grastieren war die Ursache, dass ihre Temperatur zufolge der β Injektion sank.

Sämmtliche Tiere wurden subcutan mit 2 Mgr. β p. 100 Gr. Tier eingespritzt.

Halbstündliche Aufnahme.

Meerschweinchen	N°	Gewicht	Temp. bevor der Injektion	Bei halbstündlicher Aufnahme nach der Injektion				
2 12-13	304	610	38.-	38.-	37.2	37.2	37.-	Grastiere
	305	520	38.8	38.4	37.6	36.3	35.4	
	306	570	38.4	38.7	37.4	37.9	37.4	
	307	460	37.8	37.6	37.8	37.6	37.2	Hafertiere
	308	530	37.-	38.1	38.5	38.-	38.1	
	309	490	38.-	38.-	39.2	39.1	38.6	

Es musste jetzt versucht werden, die vermehrte Wärmeabgabe während der Versuchszeit zu verhindern; denn wenn hierauf die Temperatursenkung nach der β Injektion zurückzuführen wäre, dann würden jedenfalls die Hafertiere *ohne Ausnahme* eine Temperatursteigerung zeigen müssen. Auch die Grastiere würden dann vielleicht eine (wenngleich geringere) Erhöhung ihrer Temperatur bekommen, denn immerhin verfügten sie auch noch über ein gewisses Quantum Leberglycogen, (ausserdem wäre es denkbar dass bei diesen Tieren das Glycogen aus den andern Organen in Anspruch genommen würde).

Die Wärmeabgabe wurde beschränkt durch Einwickelung der Tiere in Pelz oder Watte. Weil aber diese Einwickelung bei nicht gefesselten Tieren sehr schwierig ist, wurden sie unmittelbar nach der Injektion in Rückenlage gefesselt und eingepackt.

Obgleich wir gesehen haben, dass trotz der starken durch die Fesselung veranlassten Temperatursenkung bei Kaninchen die Leberglycogenmenge nur unbedeutend vermindert wird, wäre es doch möglich dass bei Meerschweinchen das Leberglycogen durch die Fesselung verloren ginge bei dem Bestreben, die Körpertemperatur aufrecht zu halten. Die Versuche No. 251 bis 262 Tab. VIII zeigten, dass bei Meerschweinchen die Glycogenmenge der Leber durch die Fesselung nicht vermindert wird.

Im Gegenteil: die gefesselten Hafertiere zeigten sogar noch einen grösseren Glycogenvorrat als die Kontrolltiere; bei den Grastieren dagegen scheint die Fesselung den geringen Glycogenvorrat völlig zu erschöpfen.

Sodann wurden einige gefesselte und in Pelz eingewickelte und ferner einige ohne Einpackung gefesselte Meerschweinchen mit β eingespritzt. Wie aus der Tabelle V ersichtlich ist, sinkt die Temperatur bedeutend bei allen gefesselten aber nicht eingewickelten Tieren (also auch bei den Hafertieren) und viel stärker als man sonst bei gefesselten Tieren, die nicht mit β eingespritzt worden waren, beobachtete.

Bei den Tieren 223, 224, 227 und 228 wurde die Wärmabgabe durch Einwickeln verhindert; die Temperatursteigerung durch die β Injektion war bei allen diesen Tieren sehr stark.

Auffallend war die Hyperthermie der Grastiere, denen, wie wir gesehen haben, immer sehr wenig Leberglycogen zur Verfügung steht.

Wie wir in der Einleitung erwähnt haben, steigt die Temperatur gefesselter normaler Meerschweinchen, sobald sie befreit werden, bei den mit β eingespritzten, gefesselten und warm eingepackten Tieren dagegen folgt nach der Befreiung ein sehr starker Temperatursturz, weil jetzt die Ausstrahlung nicht mehr gehindert wird, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht.

4-9-1913. (s. Tab. VII). Meerschweinchen No. 223 (Hafertier)

Gewicht 600 Gr. wurde mit 12 Mgr. β subcutan eingespritzt, eingewickelt und im Rückenlage gefesselt.

Temp. vor der Fesselung 39.— dann bei halbstündlicher Messung 39.—, 41.6, 42.—, 41.8; dann wird das Tier befreit, die Temperatur sinkt innerhalb einer Stunde bis 37.8. Blutung in der Magen- und Darmwand, Lungen und Herzmuskel.

Meerschweinchen No. 224 (Hafertier). Gewicht 440 Gramm bekomt 9 Mgr. β subcutan; und wird sofort eingewickelt und gefesselt.

Temperatur vor der Fesselung 38.6. Dann bei halbstündlicher Messung 39.6, 40.8, 39.5. Eine halbe Stunde nach der Befreiung 37,4

Meerschweinchen 227 (Grastier). Gewicht 570 Gramm, erhält subcutan 12 Mgr. β und wird sofort eingewickelt und gefesselt.

Temperatur vor der Fesselung 38.5. Dann bei halbstündlicher Messung 39.—, 40.9, 40,2. Eine halbe Stunde nach der Befreiung 38.2.

Meerschweinchen No. 228 (Grastier). Gewicht 470 Gramm erhält 10 Mgr. β wird dann eingepackt und gefesselt.

Temperatur vor der Fesselung 38.— dann bei halbstündlicher Messung 38.—, 39.2, 41.—. Eine Stunde nach der Befreiung 32.4, dann stirbt das Tier spontan.

Meerschweinchen No. 231 (Hafertier). Gewicht 470 Gramm wird mit 10 Mgr. β eingespritzt und sofort gefesselt ohne Einwickelung.

Temperatur vor der Fesselung 38.4. Dann bei halbstündlicher Messung 38.—, 35.6, 34.—, 32.— das Tier stirbt spontan 1/4 Stunde nach der Befreiung.

Meerschweinchen No. 232 (Hafertier). Gewicht 510 Gramm subcutan 11 Mgr. β und wird dann gefesselt.

Temperatur vor der Einspritzung 38.2. Dann bei halbstündlicher Messung 38.2, 34.8, 34.6, 31.—. Das Tier stirbt spontan 1/2 Stunde nach der Befreiung.

Meerschweinchen 233 (Grastier). Gewicht 370 Gramm erhält subcutan 8 Mgr. β und wird ohne Einpackung gefesselt.

Temperatur vor der Fesselung 38.2, dan bei halbstündlicher Messung 38,4, 38,8, 36.—, 32.—. Das Tier stirbt 1/2 Stunde nach der Befreiung.

Meerschweinchen No. 234 (Grastier) Gewicht 570 Gramm erhält subcutan 12 Mgr. β und wird ohne Einwickelung gefesselt.

Temperatur vor der Fesselung 38.6. Dann bei halbstündlicher Messung 37.7, 39.8, 37.9, 39.6. Die Ursache der starken Schwankung der Temperatur ist nicht anzugeben.

Das Tier stirbt auch innerhalb einer Stunde nach der Befreiung.

In einer weiteren Versuchsreihe habe ich der Wärmeabgabe vorzubeugen versucht, indem ich die Tiere anderthalb Stunde vorher und während des Versuches in einer Zimmertemperatur von 32 bis 34° C. hielt. Sämmtliche Tiere (6) erlagen einer Einspritzung mit 3 Mgr. p. 100 Gramm Tier, sie zeigten alle eine Temperatursteigerung bis etwa eine Stunde nach der Injektion, dann fing ihre Temperatur zu sinken an und sank innerhalb der erstfolgenden Stunde von c. a. 40° bis c. a. 37°. Dann starben die Tiere.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass bei Meerschweinchen durch eine β Injektion die Wärmeproduktion erhöht wird, dass aber auch die Wärmeabgabe gesteigert ist. Eine Dose von 2 Mgr. p. 100 Gramm Tier verursacht bald eine Steigerung, bald eine Senkung der Temperatur. Eine grössere Dose bewirkt im allgemeinen eine Senkung durch vermehrte Wärmeabgabe, eine kleinere Dose wird meist von einer Steigerung der Temperatur gefolgt.

In allen Fällen schwindet das Leberglycogen zum grössten Teil.

Bei Kaninchen ist die β Hyperthermie abhängig vom Glycogengehalt der Leber, und wenn dies auch für Meerschweinchen zuträfe, fragte es sich, wie die Grastiere, deren Glycogenvorrat äusserst gering ist, doch noch eine Temperatursteigerung zeigen können, wenn sie unmittelbar nach der Einspritzung in Rückenlage gefesselt und eingewickelt werden. (Tab. VII, No. 227 und 228). Genügt schon dieses kleine Quantum für die Steigerung der Temperatur oder wird das Glycogen aus anderen Organen verbrannt ?

Steht es doch fest (BANG 20) das ausser dem Leberglycogen selbst nach 8 Hungertagen dem Organismus noch reichliche Kohlehydratdepots, die sehr schnell mobilisiert werden können, zur Verfügung stehen. Jedenfalls beweisen diese Versuche, dass, selbst bei einem minimalen Glycogengehalt der Leber, durch eine β Injektion bei Meerschweinchen, unter der Bedingung eine Hyperthermie hervorgerufen werden kann, dass man einer vermehrten Wärmeabgabe vorbeugt.

VII. — Adrenalin injektion bei Meerschweinchen

Wie bei Kaninchen, schwindet auch bei Meerschweinchen durch eine Adrenalininjektion ein Teil des Glycogens aus der Leber. (S. Tab. IX). Der Verlust an Glycogen durch Adrenalin ist aber auch bei diesen Tieren geringer als durch eine β Injektion, und es ist daher nötig, dass man für die Adrenalinversuche möglichst Glycogenreiche Meerschweinchen, also Hafertiere, wählt, damit der Unterschied möglichst gross wird.

Eine Hyperthermie trat nach den Adrenalininjektionen bei Meersch-

weinchen nur einmal auf, die geringe Temperaturerhöhung blieb innerhalb der normalen Grenzen; bei grösseren Dosen (von 0.1 ccm. an) folgte immer eine Temperatursenkung. Wurden die Tiere aber unmittelbar nach der Adrenalineinspritzung in Rückenlage gefesselt und eingewickelt, dann stieg ihre Temperatur (Dosis 0.02 Mgr. Durchschnittssteigerung von 4 Tieren 0.8°).

VIII. — Cholin-Injektion bei Meerschweinchen

Für die Cholininjektionen, bei denen also eine Vermehrung des Glycogens erwartet wurde, waren selbstverständlich die glycogenarmen Grastiere am besten geeignet. Es ist nicht zu bezweifelen, dass auch Meerschweinchen nach der Cholininjektion einen grössern Glycogenvorrat in der Leber zeigen, als die Kontrolltiere. (Tab. IX). Die Cholininjektion verursachte nie eine Senkung der Körpertemperatur, in einer Dosis von 10 Mgr. immer eine Hyperthermie.

Bei allen Versuchen wurde darauf acht gegeben, dass alle Tiere derselben Versuchsreihe mindestens 14 Tage in genau derselben Weise genährt worden waren, in soweit es nicht in der betreffenden Tabelle anders angegeben ist.

SCHLUESSE.

Wenn normale Kaninchen und Meerschweinchen mehrere Tage hauptsächlich mit Hafer und Brot gefüttert werden, so kommt es zu einer beträchtlichen Zunahme ihres Leberglycogens. Durch die Tiere ausschliesslich mit Grünfutter zu nähren sinkt der Leberglycogengegehalt bedeutend, besonders bei Meerschweinchen.

Subcutane Einspritzung von Tetrahydro β napthylamin und von Adrenalin verursacht bei Kaninchen und Meerschweinchen einen starken Glycogenschwund aus der Leber; durch eine Injektion von Cholin wird der Glycogenvorrat der Leber vergrössert.

Kaninchen reagieren auf eine Tetrahydro β Napthylamininjektion mit einer Hyperthermie, welche jedoch durch künstliche Steigerung der Wärmeabgabe verhindert werden kann.

Bei Meerschweinchen wird die Injektion bald von einer Senkung bald von einer Steigerung der Körpertemperatur gefolgt; wenn man die durch die Injektion hervorgerufene Vermehrung der Wärmeabgabe verhindert, folgt immer eine Hyperthermie.

Bei Kaninchen ist die Hyperthermie (ebenso wie die sonstigen Intoxicationserscheinungen) ceteris paribus dem Glycogengehalt der

Leber proportional. Je glycogenärmer ein Tier ist oder je besser die Bedingungen für die Wärmeabgabe sind, desto höher liegt die letale Dosis für Tetrahydro β Naphthylamin und umgekehrt.

Es gibt Gründe für die Annahme dass die Unruhe, die Kurzatmigkeit und die Krämpfe die Folgen der Hyperthermie sind; diese Symptome fehlen bei Meerschweinchen, welche mit einer Temperatursenkung reagieren, bei Kaninchen werden sie nur beobachtet bei erheblicher Hyperthermie.

LITTERATUR.

1. R. STERN: Arch. f. Path. Anat. und Phys. 115, 1889. — S. 14.
2. WHITE: Journ. of physiol., vol. XXI. — S. 435, 197.
3. MUTCH und PEMBREY: Journ. of phys., vol. XLIII. — S. 109, 1911.
4. LEFÈVRE: Chaleur animale, Paris, Masson, 1911. — S. 337.
5. DAVIDSON und FRIEDEMANN: Arch. f. Hyg., 1909. — 71. S. 9.
6. KILIANI: Arch. intern. de pharm. et thér., vol. XX. — S. 333, 1910.
7. COLASANTI: Arch. gén. de Phys., 1877.
8. GROBER: Zentrbl. f. Med., 1908.
9. KREHL und MATTHES: Arch. f. Exp. Path. und Pharm., 1885.
10. ROLLY: Arch. f. Klin. Med. 78. — S. 250, 1903.
11. RICHTER: Zeitschr. f. Klin. Med. 54. — S. 16, 1904.
12. PFLÜGER: Arch. f. d. ges. Phys., 1903. — 96, S. 94.
13. HIRSCH und REINBACH: Hoppe Zeilers Z. schr., 78, IIH.
14. FREUND: Arch. Exp. Path. und Pharm. 1911. — 65, S. 225.
15. POLLAK: Arch. f. Exp. Path. und Pharm. 1909. — 61, S. 173.
16. BOEHM und HOFFMANN: Arch. f. Exp. Path. und Pharm., 1878. — 8, S. 271.
17. OTT: Ott's Contr. to Phys., 1907.
18. GATIN GRUSEWSKA: Compt. r. de L'Acad., 142. — S. 1165, 1906.
19. ZIT. nach BANG: Der Blutzucker, 1913. — S. 88.
20. BANG der Blutzucker, 1913.
21. DOYON u. KAREFF zit nach BANG der Blutzucker, S. 88.

— —

TABELLE I.

Datum des Versuches	Nummer des Versuchstieres	Tierart	Behandlung	Gewicht	Temp. vor der Behandlung	Temperatur nach der Behandlung						Temperatur Reaktion	Gewicht der Leber	Totale Glycogenmenge der Leber	Glycogengehalt der Leber	Bemerkungen
						30′	1	1 30′	2	2 30′	3.—					
30-9-13	109	Kaninchen	Kontrolle	2250	38 5	—	—	39.-	—	+	—	+0.5	79 gr.	3.250 gr.	4.11 °/₀	
»	110	»	1 ccm. phys. Kochs. intravenös	2300	39.2	38 2	38.4	38.4	38.2	+	—	−1.-	71 »	2.904 »	4.09 °/₀	
»	111	»	2 ccm. » » subcutan	1700	39 6	39.—	39.3	39.4	39.1	+		−0.6	47 »	1.495 »	3.18 °/₀	
5-10-13	112	»	Kontrolle	2600	39 5	—	—	—	39.-	+		−0.5	71 gr.	2.268 gr.	3.19 °/₀	
»	113	»	1 ccm. phys. Kochs. intravenös	2650	39 4	39.4	39.1	39.-	39.1	+		−0.4	108 »	2.948 »	2.73 °/₀	
»	114	»	2 ccm. » » intramuscul.	2500	39 4	39.3	39.3	39.3	39.2	+		−0.2	94 »	2.463 »	2.61 °/₀	
10-10-13	115	»	Kontrolle	1400	40.2	39.9	39.7	39.8	39.7	+		−0.5	50 gr.	3.250 »	6.5 °/₀	
»	116	»	1 ccm. phys. Kochs. intravenös	1600	40 -	39.8	39.8	39.4	39.4	+		−0.6	53 »	3.798 »	7.17 °/₀	
»	117	»	2 ccm. » » intramuscul.	1650	40 -	40.-	39.6	40.-	39.8	+		−0.4	52 »	1.834 »	3.53 °/₀	

Keine Hyperthermie durch physiologische Kochsalzinjektion, kein deutlicher Glycogenverlust mit Ausnahme von nº 117 Der Glycogengehalt der intramusculair Bzw subcutan eingespritzte Tieren war immer am geringsten

TABELLE II.

Datum des Versuches	Nummer des Versuchstieres	Tierart	Behandlung	Gewicht	Temp. vor der Behandlung	Temperatur nach der Behandlung					Temperatur Reaktion	Gewicht der Leber	Totale Glycogenmenge der Leber	Glycogengehalt der Leber	Bemerkungen
						30'	1	1.30'	2	2 30'					
10-4-13	13	Kaninch.	Kontrolle (11)	1600	39.6	—	—	—	—	+	—	76	9 870 gr	13.1 %	1) β — Kahlbaum
	11	»	Intramusc. 60 Mgr β 1)	1700	39.2	39.8	40.9	41.7	41.8	+	+2 6°	50	1.53 »	3.06 %	2) β — Merck
27-4-13	36	»	Kontrolle (38)	2500	39 8	—	—	—	—	+	—	105	14.719 gr	14 019 %	In Allgemeinen war der Glycogenschwund aus der Leber durch β - Kahlbaum verursacht grösser als durch β - Merck.
	38	»	Intramusc. 75 Mgr β 1)	2250	40 2	40.8	41.1	41.4	41.5	+	+1 3°	75	1.134 »	1.512 %	
11-5-13	42	»	Kontrolle (43 und 44)	3050	39.6	—	—	—	—	+	—	90	10 114 gr	11 238 %	
	43	»	Intramusc 90 Mgr β 1)	2940	38.8	39.2	39.5	39.4	39.3	+	+0.7°	68	0.952 »	1 404 %	Das Tier n° 43 wurde am 10. V. mit 90 Mgr β eingespritzt. Temp. 40-43. Hungerte dann bis 11-5-13.
	44	»	Intramusc. 80 Mgr β 1)	2875	39.8	40.6	41.5	41.4	41.4	+	+1.7°	88	2.439 »	2 772 %	Das Tier hungerte 24 Stunden vor der Injektion.
17-5-13	47	»	Intramusc. 70 Mgr β 2)	2150	39.5	—	—	41.-	—	+	+1 5°	53	2.866 gr	5.512 %	
	48	»	Kontrolle (47 und 49)	2300	39 8	—	—	—	—	+	—	76	7 085 »	10 77 %	
	49	»	Intramusc. 100 Mgr β 2)	3350	39 2	42.5	+				+3 3°	100	1.133 »	1.133 %	Nach 3/4 Stunde treten Krämpfe auf; das Tier stirbt innerhalb der ersten Stunde nach der Injektion.
22-5-13	51	»	Intramusc. 85 Mgr β 2)	2950	39 2	39.1	39.5	39.6	39.4	+	+0 4°	76	1.687 gr	2.221 %	Am 21-5-13 Intramusc. 85 Mgr β Temp. 39.2-41.3. Das Tier hungerte dann bis 22-5 13.
	59	»	Kontrolle (51 und 57)	1850	—	—	—	—	—	+	—	65	5.450 »	8.385 %	
	57	»	Intramusc. 70 Mgr β 2)	1750	40.1	41.2	41.8	43.2	43.6	+	+3 5°	81	2.551 »	3.150 %	

15-6-13	60	»	Kontrolle	585	39.9	—	—	—	—	+	—	19	0.237 gr	1.247 %	Sehr junge Tiere etwa 7 Wochen alt. Das Kontrolle Tier wurde zu gleicher Zeit wie die № 60 und 62 getötet, hatte also wie diese beiden zwei Stunden gehungert.
	61	»	Intramusc. 30 Mgr β 1)	785	39.8	40.8	40.6	40.-	40.-	+	+1.-°	30	0.266 »	0.886 %	
	62	»	Intramusc. 20 Mgr β 1)	535	39.7	39.2	39.2	39.-	39.-	+	−0.5°	17	0.273 »	1.437 %	
17-6-13	63	»	Kontrolle	470	39.8	—	—	—	—	+	—	25.5	1.698 gr	6.658 %	Das Tier wurde sofort getötet.
	64	»	Kontrolle	650	39.6	—	—	—	—	+	—	21	0.498 »	2.371 %	Das Tier hungerte zwei Stunden lang.
	65	»	Intramusc. 25 Mgr β 1)	530	40.-	41.4	41.3	42.8	42.-	+	+2.8°	24	0.908 »	3.781 %	
18-6-13	69	»	Kontrolle	2550	39.4	—	—	—	—	—	—	99	11 840 gr	11 960 %	
	68	»	Intramusc. 70 Mgr β 2)	2450	39.8	41.-	42.4	+			+1.6°	95	4.753 »	5 004 %	Anderthalbe Stunde nach der Injektion stirbt das Tier spontan unter heftigen Krämpfen.
17-5-13	45	»	Intramusc. 70 Mgr β 2)	2200	39.5	39.7	39.5	39.2	39.4	+	+0.2°	65	2 952 gr	4 542 %	Am 13-5 wurde dem Tiere 70 Mgr β eingespritzt. Temp. 40-41-1, dann in Rückenlage gefesselt 40.1—36 Am 16-6 wieder in Rückenlage gefesselt 39.7-37.2
	46	»	Kontrolle	2150	39.2	—	—	39.5	—	+	+0.3°	70	4.568 »	6 527 %	Am 13-5 erhielt nº 46 70 Mgr β Temp. 39.7—42.1, dann gefesselt 42 1—37. Am 16-5 wieder gefesselt 39.2—37.9.
	48	»	Kontrolle	2300	39.8	—	—	39.3	—	+	−0.5°	76	7.085 »	10.77 %	
29-8-13	73	»	Kontrolle	600	39.6	—	—	—	—	+	—	39	3.669 gr	11 088 %	2 Stunden gehungert.
	74	»	Intramusc. 20 Mgr β 1)	550	39.8	40.6	42.2	44.-	43.2	+	+4.2°	32	2.578 »	8 058 %	
	72	»	Kontrolle	540	39.9	—	—	—	—	+	—	33	3 566 »	10 807 %	Sofort getötet.
12-8-13	84	»	60 Mgr β intramusc.	1750	39.3	40.1	41.2	44.8	+		+5.5°	75	3 960 gr	5 28 %	Hafer- und Brotfütterung. 1 1/2 Stunde nach der Injektion gestorben, sehr enge Pupillen. Klon. Krämpfe, Blutungen in mehreren Organen. Sehr schnell eintretende Totenstarre. Die Bauchgefässe sind stark blutüberfüllt, Blutung im Herzmuskel, Magen- und Darmwand.
	85	»	70 Mgr β 1)	2150	39.7	43.1	43.6	+			+3.9°	95	4.892 »	5.152 %	

Deutlicher Glycogenschwund durch β-Injektion. Ohne ausnahme Hyperthermie bei erwachsenen Tieren, wenn sie vorher nicht Glycogenarm gemacht worden sind.

TABELLE III.

Datum des Versuches	Nummer des Versuchstieres	Tierart	Behandlung	Gewicht	Temp. vor der Behandlung	Temperatur während der Fesselung 30′ (gefesselt)	1 (gefesselt)	1.30′ (gefesselt)	2. (gefesselt)	2 30′ (frei)	3. (frei)	Temperatur Reaction	Gewicht der Leber	Totale Glycogenmenge der Leber	Glycogengehalt der Leber	Bemerkungen
23-4-13	31	Kaninch.	Kontrolle	2400	39.8	—	—	—	—	—	+	—	65 gr	5.154 gr	7.93 %	
»	32	»	2 Stunden in Rückenlage gefesselt.	2825	40.5	39.3	39.1	39.-	—	40.1	+	−1.4°	70 »	2.889 »	4 128 %	
27-4-13	36	»	Kontrolle	2500	—	—	—	—	—	—	+	—	105 gr	14.719 gr	14.019 %	
»	37	»	2 Stunden in Rückenlage gefesselt.	2750	39.9	39 -	38.1	37.7	37.9	39.1	+	−2.2°	110 »	12 269 »	11.154 %	
22-5-13	59	»	Kontrolle	1850	—	—	—	—	—	—	—+	—	65 gr	5.450 gr	8 385 %	Sehe Tabelle II
»	58	»	2 Stunden in Rückenlage gefesselt.	1900	40.1	39.-	38,5	37.6	37.8	—	39.7+	−2 5°	73 »	5.946 »	8.146 %	
18-6-13	66	»	2 Stunden in Rückenlage gefesselt und 70 Mgr β 1)	2425	39.6	39.3	39.1	39.1	39.4	39.8	+	−0.5°	81 gr	3.011 gr	2 483 %	1) β — Kahlbaum
»	67	»	2 Stunden in Rückenlage gefesselt und 70 Mgr β 1)	2350	40.-	39.2	39.4	39 5	39.6	40.6	+	−0 8°	78 »	3.081 »	3 95 %	
»	69	»	Kontrolle	2550	39 4	—	—	—	—	—		—	99 »	11 84 »	11 96 %	
»	70	»	2 Stunden in Rückenlage gefesselt.	2525	39 4	38.6	38.-	37.8	37.6	—	39+	−1 8°	76 gr	7.356 gr	9.679 %	
»	71	»	Kontrolle	2825	39 8	—	—	—	—	—	—+	—	81 »	8.701 »	10 742 %	

9-7-13	75	»	2 Stunden in Rückenlage gefesselt.	750	39.6	37.8	37.6	36.6	36.6	—	38.8+	−3.0°	35 gr	2.368 gr	6.76 %	sehr junge Tiere
»	76	»	Kontrolle.	715	39.3	—	—	—	—	—	—+	—	27 »	1.600 »	5.92 %	
»	77	»	2 Stunden in Rückenlage gefesselt, in Pelz eingewickelt.	755	39.6	38.-	37.7	38.-	38.3	—	39.+	−1.9°	29 »	2.442 »	8.42 %	
9-7-13	78	»	2 Stunden in Rückenlage gefesselt, in Pelz eingewickelt.	2300	39.8	38.2	37.8	38.-	38.-	39.2	+	−2.-°	71 gr	6.974 gr	9.82 %	
»	79	»	Kontrolle.	2300	39.8	—	—	—	—	—	—	—	73 »	5.120 »	7.01 %	
»	80	»	2 Stunden in Rückenlage gefesselt.	2400	39.9	39.-	37.1	37.4	37.6	39.4	+	−2.8°	67 »	5.734 »	8.52 %	
6-9-13	91	»	2 Stunden in Rückenlage gefesselt, in Pelz, eingewickelt und 90 Mgr β 1).	2900	40.-	40.4	41.-	41.-	40.6	+		+1.-°	82 gr	5.412 gr	6.6 %	1) β — Kahlbaum
»	92	»	2 Stunden in Rückenlage gefesselt, in Pelz eingewickelt.	3050	39.9	38.8	38.1	38.-	37.8	39.6	+	−2.1°	116 »	14.384 »	12.402 %	

Die in Rückenlage gefesselte Tiere zeigen bald einen grösseren bald einen geringeren **Leberglycogengehalt** als die Kontrolletiere, die in Pelz eingewickelte Tiere meistens einen grösseren Gehalt. Sämmtliche Tiere wurden durch Nackenschlag getötet.

TABELLE IV.

Datum des Versuches	Nummer des Versuches	Tierart	Behandlung	Gewicht	Temper. vor der Behandlung	Temperatur nach der Behandlung					Temperatur Reaktion	Gewicht der Leber	Totale Glycogenmenge der Leber	Glycogengehalt der Leber	Bemerkungen
						30′	1	1.30′	2	2 30′					
4-9-13	87	Kaninch.	90 Mgr 2) intramusculair	3050	40	41.4	42.7	43.8	+	(spontan)	+3.8	83 gr	2.714 gr	3.274 %	Die Tiere wurden mehrere Tage lang hauptsächlich mit Hafer und Brot gefüttert.
»	88	»	0.4 ccm Adrenalin Parke Davis intramusculair	3250	40	39.6	39.3	38.8	39.1	+	−1.2	110 »	3.086 »	2.86 %	
»	89	»	80 Mgr 2) intramusculair	2600	39.2	40.2	40.2	41.1	41.1	+	+1.9	52 »	0.114 »	0.22 %	Grasfütterung, kein Hafer und Brot.
»	90	»	0.3 ccm Adrenalin Parke Davis intramusculair	2400	39.4	39.4	39.-	38.8	38.9	+	−0.6	52 »	1.895 »	3.644 %	
11-9-13	93	»	70 Mgr 2) intramusculair	2200	39.7	40.9	41.3	41.1	40.-	+	+1.6	101 gr	6.443 gr	6.38 %	
»	94	»	0.5 ccm Adrenalin Parke Davis intramusculair	2350	40.1	39.3	39.-	38.9	39.2	+	−1.2	81 »	4.902 »	6.05 %	
»	95	»	0.2 ccm Adrenalin Parke Davis intravenös	2100	39.4	39.6	39.4	39.2	38.9	+	−0.5	103 »	5.293 »	5.14 %	
»	96	»	Kontrolle	2400	40.-	39.4	39.4	39.-	39.2	+	−1.-	92 »	7.524 »	8.18 %	Ohne irgend welche Behandlung sank die Temperatur 40.- — 39.4 — 39.4 — 39.-
»	97	»	0.1 ccm Adrenalin Parke Davis intravenös	2700	39.8	39.-	39.-	39.3	39.1	+	−0.8	94 »	5.875 »	6.25 %	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible] ccm Adrenalin Parke [illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	86 »	[illegible].635 »	5.30 %	

»	99	»	00 25 ccm. Adrenalin Parke Davis intravenös	1900	39 6	40.3	40.3	39.8	39.6	+	+0 7	87 »	5.125 »	5 89 $^0/_0$
22-9-13	100	»	Kontrolle	2300	39.4	39.2	38 8	39.2	39.2	+	—0.4	101 »	12 147 gr	12.027 $^0/_0$
»	101	»	0 05 ccm Suprarenin (Höchst) intravenös	2350	39.6	39.4	39.-	38.6	39	+	—1.-	92 »	7.802 »	8.48 $^0/_0$
»	102	»	0 02 ccm Suprarenin (Höchst) intravenös	2300	39.2	39.2	38.8	38.4	38.9	+	—0.8	108 »	11.286 »	10 45 $^0/_0$
21-10-13	120	»	0 2 Mgr Adrenalin P. D intramusculair	1950	40 -	39.7	39.5	39.-	39.-	+	—1.-	73 gr	4 480 gr	6.138 $^0/_0$
»	123	»	»	1650	40.-	39.2	39.1	39.2	39.8	+	—0.9	58 »	2 622 »	4 522 $^0/_0$
»	121	»	Kontrolle	1750	39 7	39.8	39.6	39.5	39.1	+	—0.6	75 »	7.221 »	9 495 $^0/_0$
»	124	»	»	1550	39.9	39.8	39.5	39.8	39.8	+	—0 4	65 »	8.018 »	12.336 $^0/_0$

Durch eine Adrenalin-Injektion verloren die Tiere einen Teil ihres Leberglycogens; die Dosis soll bei intravenöser Einspritzung nicht kleiner sein als 0.1 Niemals wurde eine Temperatursteigerung durch Adrenalin beobachtet.

TABELLE V.

Datum des Versuches	Nummer des Versuchstieres	Tierart	Behandlung	Gewicht	Temperatur vor der Behandlung	Temperatur nach der Behandlung						Temperatur Reaktion	Gewicht der Leber	Totale Glycogenmenge der Leber	Glycogengehalt der Leber
						30′	1	1.30′	2	230′	3				
22-9-13	103	Kaninchen	40 Mgr Cholin hydrochl. (H) intramusculair	2500	39	38.8	38.8	38.9	39.2	+		+0.2	80 gr	7.637 gr	9.546 %
»	104	»	50 Mgr Cholin hydrochl. (H) intramusculair	2350	39.6	39.4	39.4	39.4	39.-	+		−0.6	80 »	6.232 »	7.788 %
»	105	»	Kontrolle	2660	39.1	39.1	39.-	38.8	39.2	+		−0.3	77 »	4.004 »	5.2 %
23-9-13	106	»	50 Mgr Cholin hydrochl. (H) intramusculair	2150	39.2	38.6	39.1	39.-	38.9	+		−0.6	86 gr	9.46 gr	11.- %
»	107	»	20 Mgr Cholin hydrochl. (H) intravenös	1900	39.-	38.9	39.1	39.2	39.2	+		+0.2	97 »	8.512 »	8.774 %
»	108	»	Kontrolle	1950	39.2	38.8	38.9	38.8	38.8	+		−0.4	85 »	6.824 »	8.029 %

Die Leberglycogenmenge war bei allen Cholin-Tieren grösser als bei den Kontrolletieren. Die Dosis war bei n° 107 allerdings zu gering. Keine Temperaturreaktion. Sämmtliche Tiere wurden zwei Stunden nach der Injektion durch Nackenschlag getötet.

TABELLE VI.

Datum des Versuches	Nummer des Versuchstieres	Tierart	Behandlung	Gewicht	Temper. vor der Behandlung	Temper. Reaktion	Gewicht der Leber	Glycogenmenge der Leber in Mgr	Glycogengehalt der Leber	Bemerkungen
11-5-13	115	Meer-schweinchen	0.5 Mgr β p. 100 Gr Tier	790 gr	38.4	0	27 gr	—	0.032 %	β. Kahlbaum
"	116	"	1 Mgr β p. 100 Gr. Tier	575 "	38.8	+1°	27 "	520 Mgr	1.9216 %	"
"	117	"	3 Mgr β p. 100 Gr. Tier	500 "	37.8	+2,2°	16 "	—	0.050 %	"
"	113	"	Kontrolle	660 "	39	-	35 "	2.620	7.48 %	
"	114	"	"	580 "	38.6	—	24 "	1.534	6.39 %	
28-5-13	144	"	Kontrolle	520 gr	38.6	—	16.5 gr	1.040	6.309 %	
"	145	"	1 Mgr β p. 100 Gr Tier	610 "	38.2	−1 2°	26 "	1.248	4.761 %	"
26-6-13	156	"	2 Mgr β p. 100 Gr Tier	570 gr	38.	+1 2°	19 gr	746	3.927 %	β Merck
"	157	"	2 Mgr β p. 100 Gr Tier	550 "	38.6	+0 8°	18 "	-	0	" "
"	158	"	Kontrolle	500 "	38.-	—	24 "	1.456	6.066 %	
"	159	"	Kontrolle	550 "	38.6	—	28 "	1.381	4.932 %	

"	167	"	2 Mgr β p. 100 Gr Tier	460 "	38.3	−0.3	14 "	375	2.68 %	β. Kahlbaum
"	170	"	Kontrolle	450 "	38 8	—	22 "	1349	6.133 %	
"	171	"	2 Mgr β p. 100 Gr	435 "	38.5	−1.7	14 "	spuren	—	Haselnuss grosses Leberabces β. Kahlbaum
"	169	"	2 Mgr β p. 100 Gr	600 "	39.-	−1.-	19 "	15	0.079 %	" "
"	172	"	Kontrolle	610 "	38.8	—	23 "	721	3.13 %	
24-7-13	186	"	Kontrolle	400 gr	38.2	—	13 gr	728	5.6 %	
"	187	"	2 Mgr β p. 100 Gr	350 "	38.2	−0.6	12 "	375	3.12 %	β. Merck
"	188	"	2 Mgr β p. 100 Gr	340 "	38.4	−0.4	12 "	590	4.91 %	" "
2-8-13	196	"	3 Tage Gras	480 gr	38.4	—	13 gr	±25 Mgr	0.19 %	
"	198	"	" " "	590 "	38.8	—	15 "	±50 "	0.33 %	
"	201	"	3 Tage Hafer und Brot	560 "	38.2	—	19 "	655 "	3.43 %	
"	202	"	" " " " "	550 "	38.6	—	19 "	988 "	5 2 %	
"	195	"	3 Tage Gras 2 Mgr β p. 100 Gr	420 "	38.9	−0 5	11 "	±20 "	0.182 %	
"	197	"	" " " "	510 "	39.-	−3 2	11 "	±40 "	0.364 %	β. Kahlbaum.
"	199	"	3 Tage Hafer und Brot 2 Mgr β p.100 gr	510 "	39.-	−0 6	15 "	±80 "	0.53 %	
"	200	"	" " " " "	510 "	39.2	+0 2	14 "	±20 "	0.14 %	

Bald verursacht die β Injektion eine Steigerung bald eine Senkung der Temperatur, Sämmliche β - Tiere verloren den grössten Teil ihres Leberglycogens. Auffallend gering ist die Glycogenmenge in der Leber der Grastiere. — Bei gemischter Fütterung mit Hafer. Brot, und Gras wechselt der Glycogengehalt sehr stark je nachdem das Tier den Hafer oder das Gras vorzieht.

TABELLE VII.

Datum des Versuches	Nummer des Versuches	Tierart	Behandlung	Gewicht	Temp. vor der Behandlung	Temperatur Reaktion	Gewicht der Leber	Totale Glycogenmenge der Leber	Glycogen gehalt der Leber	Bemerkungen
10-8-13	217	Meerschweinchen	in Rückenlage gefesselt	480	38.	Wurde nicht gemessen —	17	577 Mgr	3.39 °/₀	Hafertier
„	218	„	„	390	38.8	—	15	940 „	6 26 °/₀	„
„	220	„	„	520	38.8	—	18	189 „	1 05 °/₀	Grastier
„	221	„	„	500	38.8	—	17	50 „	0 249 °/₀	„
4-9-13	223	„	2 Stunden in Rückenlage gefesselt, in Pelz eingewickelt. 2 Mgr β p. 100 Gr (Merck)	600	39.	+3 -	21	30 „	0.149 °/₀	Hafertier
„	224	„	„	440	38.6	+2 2	12	Spuren	—	„
„	227	„	„	570	38.5	+2 4	20	„	—	Grastier
„	228	„	„	470	38.	+3.-	19	„	—	„
„	231	„	2 Stunden in Rückenlage gefesselt. 2 Mgr β p. 100 Gr. (Merck)	470	38.4	−6 4	13	„	—	Hafertier
„	232	„	„	510	38.2	−7 1	19.5	20 Mgr	0 1 °/₀	„
„	233	„	„	370	38.2	−6.2	11	63 „	0.573 °/₀	Grastier (zu junges Tier)
„	234	„	„	570	38.6	−0.9 +1 3	36	Spuren		Temp. eine halbe Stunde nach der der Fesselung − 0 9° „ zwei Stunden nach der Fesselung + 1 3°

Die gefesselte und in Pelz eingewickelte Tiere zeigen eine starke Hyperthermie durch die β-Injektion, die gefesselte aber nicht eingewickelte eine ebenso starke Senkung. Mit Ausnahme von n° 233 verschwand das Glycogen fast vollständig aus der Leber.

TABELLE VIII.

Datum des Versuches	Nummer des Tieres	Tierart	Behandlung	Gewicht	Temp. vor der Behandlung	Temperatur Reaktion	Gewicht der Leber	Totale Glycogenmenge der Leber	Glycogengehalt der Leber	Bemerkungen
10-10-13	251	Meerschweinchen	Kontrolle	470	39.1	—	17 Gr	1.023 Gr	6.02 %	Hafertier
"	252	"	"	650	38.4	—	30 "	2 564 "	8 55 %	"
"	253	"	"	520	37.9	—	17 "	26 Mgr	0.153 %	Grastier
"	254	"	"	590	38.	—	20 "	30 "	0 150 %	"
"	255	"	2 Stunden in Rückenlage gefesselt, ohne Einpackung	640	38.4	−1.6°	31 "	3 120 Gr	10 07 %	Hafertier
"	256	"	"	590	38.1	−4.1°	25.5 "	2.55 Gr	10. %	"
"	257	"	"	690	38.	−2.4°	22 "	30 Mgr	0 136 %	Grastier
"	258	"	"	480	38.4	−4.4°	16 "	Spuren	—	"
"	259	"	2 Stunden in Rückenlage gefesselt, und eingepackt	540	37.8	−1.2°	18.5 "	1.794 Gr	9.69 %	Hafertier. Gravida.
"	260	"	"	590	37.6	+2.°	24 "	1.482 "	6.17 %	"
"	261	"	"	520	38.4	−1.4°	18 "	Spuren	—	Grastier
"	262	"	"	540	37.8	−0.6	19 "	"	—	"

Die Fesselung in Rückenlage mit oder ohne Einwickelung in Pelz hat keinen Einfluss auf den Glycogengehalt der Leber. Sehr geringe Glycogenmenge bei den Grastieren

TABELLE IX.

Datum des Versuches	Nummer des Tieres	Tierart	Behandlung		Gewicht	Temper. vor der Behandlung	Temperatur Reaktion	Gewicht der Leber	Totale Glycogenmenge der Leber	Glycogengehalt der Leber	Bemerkungen
11-10-13	263	Meerschweinchen	Cholin Hydrochl. (Höchst)	20 Mgr	475	38.4	+0 9	26 gr	1 246 Gr	4.79 °/o	Hafertier
"	264	"	" "	10 "	550	37.8	+1.2	23 "	1.328 "	5.77 °/o	"
17-11-13	291	"	" "	20 "	480	38 -	+0 6	16 "	0 934 "	5 22 °/o	"
"	292	"	" "	20 "	450	38 4	+0 4	18 "	0 644 "	3.58 °/o	"
11-10 13	265	"	" "	20 "	610	38.4	+0.8	19 "	0 090 "	0.474 °/o	Grastier
"	266	"	" "	10 "	470	37.8	+1.3	18 "	0 040 "	0.22 °/o	"
17-11-13	299	"	" "	20 "	460	37.7	+0 9	16 "	0 218 "	1.36 °/o	"
"	300	"	" "	20 "	440	38.2	+0 4	14 "	0.028 "	0. 2 °/o	"
11-10-13	267	"	Suprarenin hydrochl. (Höchst)	0.02	660	38 3	+0 5	21 "	0 484 "	2 305 °/o	Hafertier
"	268	"	" "	0 005	510	38 5	+0.5	22 "	1.342 "	6 1 °/o	"
17-11-13	269	"	" "	0.1	400	37 8	−0 9	13 "	320 Mgr	2 46 °/o	"
"	270	"	" "	0 05	450	38 -	+0 9	15 "	132 "	0 88 °/o	"
"	295	"	Adrenalin P. D.	0.1	450	38 1	−1 3	16 "	266 "	1.73 °/o	"
"	296	"	" "	0 05	440	37.8	+0.6	16 "	262 "	1.77 °/o	"
11-10-13	271	"	Kontrolle		490	38 1	—	17 "	12 "	0 07 °/o	Grastier
"	272	"	"		530	38.4	—	18 "	45 "	0.25 °/o	"
"	273	"	"		510	37 9	—	20 "	0 66 Gr	3 3 °/o	Hafertier
"	274	"	"		560	38 7	—	21 "	0.872 "	4 15 °/o	"

Die Cholintiere hatte alle einen grösseren Glycogengehalt der Leber, die Adrenalintiere einen geringeren gehalt, mit Ausnahme von n° 268 (Dosis zu klein). Auffallend war es, dass alle Cholintiere eine Hyperthermie zeigten.

TABELLE X.

Datum	Nummer des Tieres	Tierart	Behandlung	Gewicht des Tieres	Temp. des Tieres	Gewicht der Leber	Glycogenmenge in der Leber	Glycogengehalt
10-10-13	253	Meerschweinchen	Grasfütterung 3 Tage	520 Gr	37.9	17 Gr	26 Mgr	0.153 %
»	254	»	»	590 »	38.	20 »	30 »	0 150 %
11-10-13	271	»	»	490 »	38.1	17 »	12 »	0.07 %
»	272	»	»	530 »	38.4	18 »	45 »	0 25 %
10-10-13	251	»	Hafer und Brot, und einmal täglich ein wenig Grünfutter.	470 »	39.1	17 »	1023 »	6.02 %
»	252	»	»	650 »	38.4	30 »	2564 »	8.55 %
11-10-13	273	»	»	510 »	37.9	20 »	660 »	3.3 %
»	274	»	»	560 »	38.7	21 »	872 »	4.15 %
5 1-14	330	»	Hafer, Brot und Karotten	450 »	38.8	27 »	3380 »	12.52 %
»	326	»	»	440 »	38.6	17 »	1834 »	10.79 %
27 12-13	306	»	»	460 »	38.2	24 »	3013 »	12.55 %
»	307	»	»	520 »	38.4	21 »	1980 »	9 43 %
30-10-13	109	Kaninchen	Grasfütterung 8 Tage.	2250 »	38.5	79 »	3250 »	4 11 %
10-10-13	115	»	»	1400 »	40.2	50 »	3250 »	6 5 %
21-10-13	121	»	Hafer und Brotfütterung	1750 »	39.7	75 »	7221 »	9.49 %
»	124	»	»	1550 »	39.9	65 »	8018 »	12 34 %

Istituti di farmacologia e tossicologia della R. Università di Palermo.
Diretto dal Prof. V. Cervello.

Influenza dell'ipertermia sperimentale e dell'antipiresi chimica sulla formazione di anticorpi nell'organismo animale

DI

A. PITINI E G. FERNANDEZ.

É difficile passare in rassegna i lavori esistenti sulla febbre, senza essere colpiti dalle differenze che si hanno nelle opinioni di diversi autori circa la sua influenza sul decorso delle infezioni.

Tale questione è stata sempre di non lieve interesse poichè, nelle diverse epoche, modellandosi sulle diverse dottrine dominanti, ha avuto influenza notevole sulla terapia, e si è ora considerata la febbre come reazione utile per la eliminazione della *materia peccans*, e la si è rispettata, ora invece, come nociva, la si è voluta combattere ad ogni costo. — Questo contrasto di vedute è durato dai tempi più antichi fino all'epoca nostra, diciamo cosi, batteriologica.

Nel Congresso di medicina di Parigi del 1900, il problema sulla opportunità di combattere la febbre fu svolto ampiamente, ma non si ebbero, come risultato, che nuove opinioni divergenti.

Così, ad esempio, Lépine ritenne che la clinica non mostrasse alcuna azione favorevole dell'ipertermia nelle infezioni e che fosse sempre utile combattere la febbre, essendo dannosa la cura aspettante.

Stokvis fu, invece, del parere di non ricorrere ad alcun trattamento speciale per i febbricitanti, essendo più utile lasciare l'ultima parola alle prescrizioni igieniche e dietetiche che alla terapia medica.

Secondo i concetti svolti da quest'autore, l'elevazione termica non determina, per sè, nelle malattie febbrili, i disturbi del sistema nervoso centrale e i disturbi della nutrizione, e lo stesso acceleramento del respiro e del polso debbono essere, solo in debole parte, attribuite al fattore ipertermia. Non crede quindi che meritino tutta

la fiducia, che si è accordata, le esperienze di LITTEN, il quale attribuisce il danno principale delle affezioni febbriii all'elevamento termico, tanto più che l'esperimentatore non adottò quelle cautele necessarie ad avere risultati inoppugnabili.

NAUNYN, con esperienze rigorose, dimostrò che la temperatura elevata, per sè, è relativamente innocua per la vita e per le diverse funzioni organiche. E così, mentre BERNARD aveva affermato che « il calore è il danno principale nelle febbri gravi » molti altri autori, e tra questi STOKVIS tornano alle idee antiche di considerare il calore febbrile come reazione utile dell'organismo contro l'agente infettivo invasore.

Tralasciando di riferire oltre la storia dettagliata di questo dibattito, accenneremo brevemente ad una opinione, che si mostra scevra dalle esagerazioni precedenti, dovuta al Prof. CERVELLO.

CERVELLO, nel 1901, affermò che nella terapia della febbre occorre intervenire solo quando si hanno temperature troppo alte ed in guisa da ottenere, con piccole dosi di farmaci, depressioni termiche lievi.

Le opinioni, sulla necessità o meno di curare la febbre, nella medicina antica si fondarono su concezioni teoriche; nel diciassettesimo secolo invece ebbero base sulle osservazioni e sulle statistiche cliniche, le quali da un lato mostravano i disturbi gravi che determina la febbre per sè, e dall'altro il decorso più favorevole di alcune infezioni piretiche rispetto alle corrispondenti apiretiche.

Nel secolo decimonono i fautori e gli avversari del metodo antipiretico cominciarono a cercare ragione delle loro affermazioni nelle ricerche sperimentali sull'azione nociva della temperatura elevata sui germi, sui loro prodotti e sugli animali infetti, ovvero sulle alterazioni organiche che essa determina.

L'opinione più recente poi, emessa dal CERVELLO, mira soltanto a togliere i pericoli inerenti alla iperpiressia, ispirandosi al risultato obbiettivo del miglioramento, anche temporaneo, delle condizioni generali dell'infermo.

Limitandoci ai fatti sperimentali, diamo uno sguardo alle nozioni generali esistenti sull'influenza del calore sui germi, sulle tossine e sugli animali infetti, per giudicare se sono giustificabili le deduzioni che da esse trassero alcuni autori.

È risaputo che la prolificazione dei batteri non avviene prima di un grado termico determinato. Da questo livello in poi si svolge attivamente e proporzionalmente allo elevamento della temperatura, fino a raggiungere un optimum. Per gradi più alti si ha poi attenuazione della moltiplicazione e morte.

Le diverse specie differiscono per limite di temperatura optimum, per adattamento e resistenza al calore. Per quanto riguarda le tossine è noto che per ogni temperatura vi è un tempo di durata che la tossina può sopportare senza che l'attività ne rimanga indebolita e oltre il quale la tossicità va degradando. Questa durata, che permette alla tossina di mantenere la sua attività, si fa sempre minore per temperature più elevate.

Molti autori giudicarono della possibile azione curativa della febbre semplicemente fondandosi sulla influenza che ha il calore, in vitro, sulla attività dei germi patogeni. Così DE SIMONE osservò che a 39°-40° si limita lo sviluppo del germe della erisipela. HEIDENREICH trovò che la motilità degli spirilli della febbre ricorrente, scompare a circa 39°. — BUMM riuscì ad attenuare a 39° le culture di gonococchi e FINGER, con un riscaldamento a 40°, per 12 ore, le rese inattive. PIPPING e KLEMPERER notarono che una temperatura di 41°,5 impedisce lo sviluppo del pneumobacillo di FRIEDLANDER e del pneumococco di FRAENKEL. MÜLLER dimostrò che a 40° è ritardata la riproduzione del bacillo del tifo e UNVERRICHT insistette sulla importanza di ciò, poichè fece rilevare che in questo caso la temperatura rappresenta il miglior mezzo che aiuta l'organismo nella lotta contro l'infezione.

BARD ed AUBERT, nelle feci di individui febbricitanti, riscontrarono solo il colibacillo, perchè, asserirono, l'alta temperatura aveva distrutti tutti gli altri germi. — Altri autori si valsero delle osservazioni sul decorso dei processi infettivi negli animali resi ipertermici, con il surriscaldamento o con la puntura cerebrale, o, viceversa, raffreddati con ghiaccio o con mezzi chimici. — WALTHER trovò che i conigli infetti con pneumococco, surriscaldati in termostato, resistono meglio alla infezione che non i conigli di controllo.

FILEHNE negli animali con infezione erispelatosa notò che il processo infettivo si svolgeva piu celermente negli animali surriscaldati che in quelli testimoni, però si localizzava più rapidamente.

Con l'azione del freddo invece l'infezione era ritardata nel suo sviluppo, ma assumeva in seguito un decorso più grave.

ROVIGHI e FRÄNKEL, praticando il surriscaldamento di animali infetti, rispettivamente con saliva umana e con pneumococco, osservarono che la resistenza di questi animali aumentava; mentre il raffreddamento determinava infezioni più gravi. LOEWY e RICHTER negli animali con puntura cerebrale videro che la resistenza all'infezione pneumonica e difterica era aumentata. — KRAUS in ricerche rigorose ed importantissime negli animali resi ipertermici, con iniezione di albumose o di culture uccise di Bacteriumcoli e di tifo, ottenne

risultati concordanti con quelli di LOEWY e RICHTER e concluse che all'aumentata temperatura del corpo non è da attribuire alcuna influenza favorevole nelle infezioni streptococciche.

Mettendo in rapporto i propri risultati con quelli differenti ottenuti da altri sperimentatori KRAUS ritenne che se l'ipertermia ha azione nociva su alcuni microrganismi, non influenza affatto le infezioni prodotte da virus fortemente patogeno, come colera dei polli, streptococco.

LISSAUER, da esperienze fatte sulle cavie immerse in acqua calda, osservando le proprietà emolitiche del sangue, venne alla conclusione che il riscaldamento aumenta la quantità di anticorpi.

CHEINISSE trovò che negli animali, nei quali si abbassava la temperatura con pennellature di guaiacolo, l'infezione stafilococcica aveva un decorso più grave che negli animali non trattati con guaiacolo.

Dalle ricerche di Siròtinin risulta che inoculando nei conigli i germi del tifo, guarivano soltanto quegli animali nei quali la temperatura era mantenuta alta. — WELCH, confermando queste ricerche, osservò che guarivano particolarmente gli animali nei quali insorgeva febbre alta subito dopo la inoculazione.

MINNE, studiando l'azione della tossina difterica sulla temperatura del corpo, fece delle esperienze sulla influenza della temperatura ambiente (stufa) calda e fredda, negli animali infetti e trovò che questa non ha alcuna influenza sulla rapidità della morte. — STINELLI, ricercando l'influenza del raffreddamento sulle infezioni, notò che una dose, non mortale, di cultura stafilococcica, di bassa virulenza, iniettata sotto la pelle, determina rapidamente la morte se si sottopongono gli animali a raffreddamento. La morte, secondo l'autore, non dipende da virulenza microbica esaltata, ma da abbassamento dei poteri di resistenza organica e di difesa.

In questo stesso ordine di esperienze sono interessanti le ricerche di ROLLY e MELTZER. Questi sperimentatori constatarono che il riscaldamento ha azione favorevole negli animali ai quali si inoculano ripetutamente frazioni mortali di tossina tetanica o difterica. Ha invece azione nociva in quelli che ricevono in una volta la dose mortale.

ROGER nei suoi esperimenti ricercò l'influenza del taglio del simpatico al collo sul decorso dell'erisipela artificiale nell'orecchio del coniglio e trovò che l'infezione locale evolve più rapidamente. — KRAUS invece notò che nell'orecchio corrispondente al taglio del simpatico l'erisipela compare più tardi e non così grave come nell'orecchio sano.

Stando a quanto precede, sembrerebbe logico ammettere che la febbre, elevando la temperatura normale, dovesse riuscire un mezzo favorevole di difesa organica nella lotta contro le infezioni.

Ma una disamina accurata mostra anzitutto che a queste esperienze si deve accordare un valore relativo. — Per quel che riguarda i risultati ottenuti *in vitro*, è facile osservare che questi non si possono, per una infinità di ragioni, che è ozioso esporre, trasportare integralmente in vivo.

Così ancora, per le esperienze sugli animali, è stato da LANGLOIS osservato che si è preso in considerazione il solo fattore ipertermia, che non può rappresentare l'insieme del processo febbrile e che aggiunge, come dice il MICHIELS, un elemento nuovo che nulla ha di comune con la febbre, poichè non si tratta che di una ipertermia passiva. Inoltre, come osserva lo stesso autore, nell'animale febbricitante, in cui si eleva la temperatura a un grado superiore, aumentano le combustioni interne e diminuiscono le perdite periferiche, mentre nell'animale posto in termostato si svolge un opposto meccanismo di regolazione termica. In quanto agli animali resi ipertermici mediante puntura del corpo striato, il MICHIELS osserva che con questa operazione si compie un rilevante trauma, che può alterare le condizioni sperimentali. Per le esperienze inverse praticate con il raffreddamento è opinione di LÉPINE che queste, più che indicare l'utilità del calore febbrile, denotano i danni della ipotermia.

Prima di chiudere questa breve rassegna interessa far menzione delle ricerche di BARANKEIEFF. — Questi, ripetendo le esperienze di LOEWY e RICHTER, venne alla conclusione che l'ipertermia sopprime nei conigli l'immunità naturale per il pneumobacillo di FRIEDLANDER e in genere attenua le reazioni immunitarie, per cui l'organismo diviene più recettivo alle infezioni.

Il lavoro di BARANKEIEFF appartiene ad una categoria di ricerche sperimentali, che pure si collegano al problema della importanza della febbre nelle infezioni microbiche, ma che ricercano il modo con cui questa agisce sui diversi fattori dell'immunità. — È noto che nelle vaccinazioni di animali, alle inoculazioni, sia dei batteri che dei loro prodotti, segue una reazione febbrile. Secondo molti autori, questa reazione favorisce la formazione delle sostanze antitossiche o vaccinanti, per alcuni anzi è ritenuta indispensabile. KRETZ nelle ricerche sulla immunizzazione dei cavalli con tossina difterica osservò che non v'è rapporto tra produzione di antitossina e intensità di reazione febbrile; questo esiste invece con le condizioni individuali e con il grado di virulenza della tossina. Negli animali, nei quali si evita la febbre con la somministrazione di siero, basta un lieve aumento di tossina per aumentare la quantità di antitossina. I sieri specifici non risentono alcuna azione favorevole o contraria dalla ipertermia.

LEMAIRE volle ricercare l'influenza della febbre sulla produzione di sostanze antinfettive nei cani vaccinati contro il colibacillo.

Questo studio è di grande interesse poichè, in generale, si ammette che la guarigione delle infezioni si avvera con la produzione di uno stato di immunità, di uno stato cioè identico, entro certi riguardi, a quello che si determina negli animali ipervaccinati.

LEMAIRE dalle esperienze fatte ricavò che la febbre, lungi dallo essere utile all'organismo è piuttosto nociva e nei cani, mantenuti apiretici con il raffreddamento o con la somministrazione di antipirina, la resistenza alla tossina del colibacillo è aumentata. L'antipiresi, secondo questo sperimentatore, non soltanto non ostacola la formazione di sostanze immunizzanti, ma anzi sembra che protegga l'organismo contro gli effetti della tossina.

KAST studiò l'influenza della ipertermia sulle sostanze protettive del siero di sangue. Quest'autore, seguendo il metodo di PFEIFFER e KOLLE, iniettò ad animali infetti con culture virulenti il siero di capre immunizzate contro la febbre tifoide. Gli animali sottoposti a una ipertermia di 40°-41° sopravvissero con una dose di siero che fu inattiva per altri animali, ugualmente iniettati, ma che rimasero a temperatura ordinaria.

BEMASCH trovò che le variazioni di temperatura erano senza influenza sulla curva agglutinante di animali infetti.

ROLLY e MELTZER, sopra citati, ricercando l'influenza del calore e del freddo sulla resistenza degli animali alla tossina difterica e tetanica, ne seguirono l'influenza sulla formazione delle antitossine e sul potere agglutinante e batteriolitico del siero. In quanto alla resistenza e alla produzione di antitossine negli animali ipertermici, rispetto a quelli di controllo, i risultati ottenuti furono così incostanti da non permettere alcuna conclusione sicura.

Anche la formazione di alessine e il potere fagocitario non subirono modificazioni costanti per influenza dell'ipertermia. Solo i poteri agglutinante e batteriolitico si mostrarono aumentati negli animali surriscaldati, rispetto a quelli di animali operati di puntura cerebrale, o sottoposti a raffreddamento. — Per quel che riguarda il raffreddamento, aggiungeremo brevemente a quanto precede che, mentre alcuni autori: LODE, CIUCO, DE SANDRO, osservarono una influenza favorevole sullo sviluppo delle infezioni, FISCHL notò un'azione ostacolante.

LISSAUER trovò che negli animali il raffreddamento determina una diminuzione nella quantità d'anticorpi nell'organismo.

DE SANDRO osservò che nel raffreddamento degli animali infetti si ha diminuzione dell'attività fagocitaria dei leucociti, minore produzione di antitossine, batteriolisine, opsonine.

Nell'anno scorso MICHIELS portò un notevole contributo sperimentale a questo argomento, studiando, nei conigli, l'influenza della febbre sulla vaccinazione antidifterica e tifica. In due serie di ricerche l'autore paragonò gli animali semplicemente vaccinati con quelli mantenuti apiretici per tutta la durata dell'immunizzazione.

MICHIELS fa notare che il lavoro di LEMAIRE tratta soltanto della febbre nella sua azione sull'immunizzazione contro il colibacillo, nella quale intervengono le opsonine. Ora egli ritiene necessario ricercare anche l'influenza sulla produzione di antitossine, che, come è noto, neutralizzano nell'animale vaccinato le tossine, mentre le opsonine agiscono diversamente, rendendo cioè i microbi fagocitabili. L'autore conclude che nella vaccinazione del coniglio con tossina difterica, l'ipertermia non è indispensabile alla formazione di antitossina e la febbre non esercita influenza alcuna sulla produzione di questa. L'ipertermia non è neanche un fattore necessario alla produzione nel coniglio di agglutinine tifiche.

Le reazioni ipertermiche non modificano per nulla la produzione di agglutinine negli animali infetti.

Il lavoro di MICHIELS, mentre completa quello di LEMAIRE, ha una diversa base sperimentale di quello di ROLLY e MELTZER. Questi autori, infatti, per studiare l'influenza della ipertermia sugli animali infetti inocularono tossina difterica e tetanica e giudicarono il grado di produzione dell'antitossina solo dalla resistenza che offrivano.

MICHIELS, invece, oltre a ricercare la resistenza comparativa degli animali infetti febbricitanti e apiretici, determinò comparativamente nel siero la produzione di agglutinine.

Da quanto precede si ricava che anche i risultati sulla produzione di anticorpi, nelle infezioni di animali resi ipertermici, non permettono fin'ora di ammettere, con sicurezza, una influenza nociva o favorevole del fattore temperatura.

Se limitiamo la nostra osservazione alla formazione di agglutinine, — che costituisce direttamente lo scopo del nostro lavoro — si trova che i risultati di BEMASCH e di MICHIELS sono opposti a quelli di ROLLY e di MELTZER.

Noi abbiamo intrapreso lo studio della influenza della ipertermia sulla produzione di anticorpi nelle malattie infettive, ricercando anzitutto le variazioni del potere agglutinante.

Si è molto discusso circa la importanza da attribuire all'agglutinazione come fattore di immunità. — WIDAL e SICARD, HALBAN, MESNIL, GENGOU, separano nettamente il potere agglutinante dal potere battericida del siero; GRUBER e DURHAM, NICOLAS, COURMONT,

BORDET attribuiscono invece all'agglutinazione una parte importante nelle proprietà germicide e stabiliscono un legame tra agglutinazione e batteriolisi. Secondo il concetto di questi autori le agglutinine rappresentano dei principi danneggianti i batteri, e, facilitando la azione delle alessine hanno una parte essenziale nel meccanismo dell'immunità.

DE GIAXA, pur concedendo un parallellismo tra anticorpi microbicidi e agglutinine, in base al fatto che la loro comparsa e la loro presenza sono contemporanee, non crede si possa stabilire un nesso tra agglutinazione e immunità, o potere battericida.

Contro l'importanza da dare all'agglutinazione nei processi di immunità, tra gli altri argomenti, si è fatto osservare :

1) che il siero di sangue del cavallo agglutina assai fortemente il bacillo di NICOLAIER, pur essendo il cavallo un animale molto sensibile al tetano;

2) che nei convalescenti di tifo, non ostante il forte potere agglutinante del siero, si verificano non infrequentemente recidive anche letali;

3) che le agglutinine non producono, per se stesse, la distruzione del germe agglutinato, tanto che i microbi agglutinati possono benissimo proliferare di nuovo.

Data questa divergenza di opinioni è chiaro come sia in ogni caso utile, per nettamente stabilire l'entità dei poteri di difesa di un organismo, di fronte a un dato germe, oltre le agglutinine specifiche, ricercare le batteriolisine, perchè non si possono identificare i corpi immuni batteriolitici con le agglutinine e l'agglutinazione non si può ritenere necessaria al compiersi dei processi litici (PFEIFFER).

Nelle esperienze di LEMAIRE sono paragonati i cani semplicemente iniettati con tossina colibacillare con altri pure infetti tenuti apiretici mediante iniezioni di antipirina o applicazione di ghiaccio.

MICHIELS stabilisce anche un confronto tra due serie di animali infetti, una lasciata alle reazioni febbrili naturali, l'altra trattata con piramidone (conigli) e antipirina (cani).

Noi abbiamo ricorso invece al surriscaldamento, in termostato, di animali trattati con culture morte di batteri, paragonandoli ad animali in identiche condizioni, ma non surriscaldati.

Certamente, come osserva il MICHIELS, in questa guisa, alla febbre si aggiunge un elemento nuovo : l'ipertermia, che ne complica l'evoluzione fisiopatologica; ciò può dirsi anche nel caso delle applicazioni del freddo, che sono così dannose e frequentemente mortali nel coniglio. Ma il surriscaldamento è stato da noi praticato dopo molte prove preliminari, in guisa da renderlo tollerato, e per lungo tempo, dai conigli.

Così, mentre i conigli di controllo ci davano l'indice delle reazioni immunitarie da noi provocate, negli animali surriscaldati sperimentavamo l'azione su di quelle del fattore elevamento termico.

A tale scopo, in una prima serie di esperienze abbiamo ricercato come l'ipertermia sperimentale modifica la produzione di anticorpi nel corso della immunizzazione consecutiva ad inoculazione bacterica e abbiamo posto in confronto i risultati su conigli semplicemente inoculati con quelli su conigli egualmente trattati e surriscaldati. Per le ragioni suesposte abbiamo determinato non soltanto il potere agglutinante, ma anche il batteriolitico, per avere una nozione più completa delle variazioni dei processi immunitari.

Per le nostre esperienze abbiamo scelto le infezioni tifica e colerica, iniettando i germi di culture uccise, che permettono un più facile dosaggio. Le culture adoperate ci pervennero da ceppi esistenti in laboratorio. Negli animali abbiamo iniettato il materiale infettante per via endovenosa, proporzionalmente al peso corporeo (1/100 di ansa pro kilo) secondo il procedimento di FRIEDBERGER.

Per potere stabilire l'influenza del solo fattore elevamento termico sulla produzione di anticorpi, abbiamo fatto ricorso al surriscaldamento degli animali in stufa. È noto che sottoponendo gli animali al surriscaldamento, in una stufa, si ha elevamento termico, e se il surriscaldamento è prolungato, e spinto oltre certi limiti, si avvera la morte.

Noi in seguito a numerose prove, che ci cagionarono perdite rilevanti di animali, abbiamo potuto stabilire che i conigli tollerano il surriscaldamento per molti giorni di seguito, in stufa, ventilata ed aerata, per sei ore al giorno, a 39°,5. In tal guisa si ottengono elevamenti termici che oscillano da 1°,5 a 2°,5 al disopra della temperatura iniziale. Questi dati risultano dal confronto delle medie delle temperature rettali da noi prese, prima e durante il soggiorno dell'animale nella stufa.

I risultati da noi ottenuti sono segnati nelle tabelle che seguono :

TAVOLA I^a^.

Coniglio peso iniziale gr 2135 - Normale — Immunizzazione con bacilli di tifo uccisi

Data	Peso in grammi	Agglutinazione 1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 . 1000	1 : 1500	Batteriolisi 1 : 50	1 : 100	1 : 150	1 : 200	Osservazioni
1-9-1913	2135	—	—	—	—	—	-	—	—	—	—	—	1ª iniez endovenosa di b : tifo uccisi, 1/100 ansa pr. K.
6 » »	2150												idem
11 »	2140												idem
16 » »	2155												idem
21 » »	2170	+++	+++	+++	+++	++	+	—	+++	+++	—	——	
22 » »	2165												idem
27 » »	2175	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+—	+++	+++	+	——	
29 » »	2170	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+—	+++	+++	——	——	
1-10 »	2160	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+-	+++	+++	——	——	

+ debole
++ media
+++ forte

TAVOLA IIª.

Coniglio peso iniziale gr. 2320 — Tenuto durante il tempo dell'immunizzazione per 6 ore al giorno in termostato a 3o°5. Tifo

Data	Peso in	Agglutinazione							Batteriolisi				Osservazioni
	grammi	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1000	1 : 1500	1 : 50	1 : 100	1 : 150	1 : 200	
1-9-1913	2320	——	——	——	——	——	——	——	——	——	——	—	1ª iniez. endovenosa di b : tifo uccisi, 1/100 ansa pr K
6 » »	2140												idem
11 » »	2100												idem
16 » »	2125												idem
21 » »	2131	+++	+++	+——	———	——	——	——	+—	——	——	———	L'animale rifiuta spesso il cibo
22 » »	2125												idem
27 » »	2098												idem
2 10 »	2100	++—	+++	++—	———	——	——	———	++—	——	——	——	
7 » »	2110	+++	+++	++—	———	———	——	——	+—	——	—	——	
9 » »	2112	+++	+++	++—	———	——	——	——	+—	—	——	——	

TAVOLA Iª.

Coniglio peso iniziale gr 2135 - Normale — Immunizzazione con bacilli di tifo uccisi

Data	Peso in grammi	Agglutinazione							Batteriolisi				Osservazioni
		1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 . 1000	1 : 1500	1 : 50	1 : 100	1 : 150	1 : 200	
1-9-1913	2135	—	—	—	—	—	-	—	—	—	—	—	1ª iniez endovenosa di b : tifo uccisi, 1/100 ansa pr. K.
6 " "	2150												idem
11 "	2140												idem
16 " "	2155												idem
21 " "	2170	+++	+++	+++	+++	++	+	—	+++	+++	—	——	
22 " "	2165												idem
27 " "	2175	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+—	+++	+++	+	——	
29 " "	2170	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+—	+++	+++	——	——	
1-10 "	2160	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+—	+++	+++	——	——	

+ debole
++ media
+++ forte

TAVOLA IIª.

Coniglio peso iniziale gr. 2320 — Tenuto durante il tempo dell'immunizzazione per 6 ore al giorno in termostato a 36·5. Tifo

Data	Peso in grammi	Agglutinazione 1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1000	1 : 1500	Batteriolisi 1 : 50	1 : 100	1 : 150	1 : 200	Osservazioni
1-9-1913	2320	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	—	1ª iniez. endovenosa di b : tifo uccisi, 1/100 ansa pr K
6 » »	2140												idem
11 » »	2100												idem
16 » »	2125												idem
21 » »	2131	+++	+++	+ — —	— —	— —	— —	— —	+ —	— —	— —	— —	
22 » »	2125												idem
27 » »	2098												idem
2 10 »	2100	++	+++	++ —	— — —	— —	— —	— — —	++ —	—	— —	— —	
7 » »	2110	+++	+++	++ —	— — —	— — —	— —	— —	+ —	— —	—	— —	
9 » »	2112	+++	+++	++ —	— — —	—	— —	— —	+ —	—	— —	— —	

L'animale rifiuta spesso il cibo (dall'11 al 9)

TAVOLA III^a.

Coniglio peso iniziale gr. 2400 — Normale — Immunizzazione con vibrioni di colera uccisi.

Data	Peso in grammi	Agglutinazione 1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1000	1 : 1500	Batteriolisi 1 : 50	1 : 100	1 : 150	1 : 200	Osservazioni
1-10-1913	2400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1ª iniez. endovenosa di v. colera uccisi, 1/100 ansa pr. K
6 " "	2415												idem
11 " "	2410												idem
16 " "	2433												idem
21 " "	2425	+++	+++	+++	+++	+——	———	———	++	+—	——	——	
22 " "	2430												idem
27 " "	2450	+++	+++	+++	+++	+++	++—	+——	+++	++—	—	——	
29 " "	2448	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+——	+++	++	——	——	
1 11 "	2460	+++	+++	+++	+++	+++	+++	———	+++	+++	+——	——	

TAVOLA IVª.

Coniglio peso iniziale gr 2125 — Tenuto durante il tempo dell'immunizzazione per 6 ore al giorno in termostato a 39°5. Colera

Data	Peso in grammi	Agglutinazione 1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1000	1 : 1500	Batteriolisi 1 : 50	1 : 100	1 : 150	1 : 200	Osservazioni
1-10-1913	2125	— — —	— — —	— —	— — —	— —	— —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	1ª iniez. endovenosa di v. colera uccisi, 1/100 ansa pr. K.
6 " "	2100												idem
11 " "	2090												idem
16 " "	2095												idem
21 " "	2090	+ + +	+ —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	
22 " "	2081												idem
27 " "	2080												idem
2 11 "	2085	+ + +	+ + +	+ + +	+ —	— —	— —	— —	+ +	— —	+ —	— —	
7 " "	2088	+ + +	+ + +	+ + +	+ —	— —	— —	— —	+ +	+ —	— —	— —	
9 " "	2095	+ + +	+ + +	+ + —	— — —	— —	— —	— —	+ +	+ —	— —	— —	

Queste esperienze, che concordano con altre da noi fatte e che per brevità non riportiamo, mostrano nei risultati che il surriscaldamento di animali trattati con culture uccise di bacilli di tifo e di vibrione colerico, ostacola la formazione di agglutinine e di batteriolisine.

Questi nostri dati concordano con quelli di BARANKEIEFF, LEMAIRE e KRAUS, mentre si allontanano da quelli di altri che affermarono l'utilità della febbre nelle infezioni. È il caso però di osservare che noi, della febbre, abbiamo preso in considerazione solo il fattore elevamento termico ed è da ammettere con KRAUS che nel processo febbrile le variazioni di altri fattori : ossidazioni, alcalinità leucocitosi, etc. possono esercitare azione nociva sui germi infettanti.

In armonia con i progressi della batteriologia l'attenzione degli sperimentatori si è rivolta alla ricerca della influenza che i farmaci spiegano sui processi immunitari.

Su questo argomento, che è di notevole interesse per la terapia, si trovano già nella letteratura numerosi lavori.

ARLOING osservò che il creosoto, l'eucaliptolo, etc. determinano la comparsa nel siero di sangue di capra di sostanze agglutinanti per il bacillo tubercolare. SALOMONSEN e MADSEN, MÜLLER, FRIEDBERGER, WALBUM, AGAZZI, etc. seguirono il comportamento delle reazioni immunitarie, negli animali sottoposti all'azione dell'atropina, della pilocarpina, dell'acido cinnamico, degli alcooli, dei preparati arsenicali.

Uno di noi (PITINI) osservò che la somministrazione di arsenito di K, di metarsolo e di atoxil eleva il potere opsonico del siero di conigli normali. FERNANDEZ venne alle stesse conclusioni per il salvarsan e l'atoxil, che rialzano notevolmente l'indice opsonico.

Ora tra i diversi farmaci, ci sono apparsi particolarmente degni di studio quelli che modificano la temperatura febbrile, per la estesa applicazione cui sono destinati nelle malattie infettive.

Anche nell'argomento degli antipiretici alcuni sperimentatori ci hanno preceduto. CIPOLLA, sperimentando con la chinina e l'antipirina, notò che questi due farmaci elevano il potere di agglutinazione del siero più notevolmente nella infezione tifica che in quella da b. coli.

GRAZIANI invece nei conigli trattati con chinina non osservò modificazioni nella produzione di sostanze agglutinanti.

LEMAIRE constatò che l'antipirina aumenta nei cani la resistenza alla tossina del colibacillo.

MICHIELS, in base a numerosi esperimenti, concluse che il piramidone influenza favorevolmente la nutrizione e la resistenza dei conigli infetti da tifo. In quanto però alla formazione di agglutinine ottenne valori uguali nei conigli febbricitanti e in quelli tenuti apiretici con piramidone. È quì da ricordare che quest'autore non riscontrò alcuna influenza della febbre sui valori di agglutinazione.

Recentemente uno di noi (PITINI) sperimentando sui conigli normali trovò che l'antipirina e la fenacetina, a dosi elevate (gr. 0,20-0,30 pro kilo), determinano una diminuzione nella produzione di complemento.

Ora, dopo avere seguite le variazioni dei poteri agglutinante e batteriolitico nella ipertermia sperimentale, abbiamo voluto vedere se l'azione combinata del surriscaldamento e di piccole dosi di un antipiretico (sufficienti nella pratica ad ottenere utili depressioni termiche) è capace di accrescere o di diminuire la formazione di anticorpi che si ha nel siero di coniglio nella immunizzazione batterica.

Riportiamo qui qualcuna delle esperienze da noi fatte :

TAVOLA V^a.

Coniglio peso iniziale gr 2230 Tenuto durante il tempo dell'immunizzazione per 6 ore al giorno in termostato a 39°5. e mantenuto apiretico mediante somministrazione di fenacetina Tifo.

Data	Peso in grammi	Agglutinazione 1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1000	1 : 1500	Batteriolisi 1 : 50	1 : 100	1 : 150	1 : 200	Osservazioni
1-11-1913	2230												1ª iniez endovenosa di b. tifo uccisi 1/100 ansa pr. K. somministr. di fenacetina gr. 0.10 pro die.
6 " "	2225												idem
11 " "	2215												idem
16 " "	2240												idem
21 " "	2240	+++	+++	+++	+++	+——	———	——	+++	++—	———	———	
22 " "	2235												idem
27 " "	2210	+++	+++	+++	+++	+++	++—	——	+++	+++	——	——	
2-12 "	2195	+++	+++	+++	+++	+++	++—	——	+++	+++	—	——	
7 " "	2200	+++	+++	+++	+++	+——	++—	——	+++	+++	—	——	
9 " "	2215	+++	+++	+++	+++	++—	+++	——	+++	+++	——	——	

TAVOLA VI

Coniglio : peso iniziale gr. 1990 Tenuto durante il tempo dell'immunizzazione per 6 ore al giorno in termostato a 39°5 e contemporanea somministrazione di fenacetina — Colera.

Data	Peso in grammi	Agglutinazione 1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1000	1 : 1500	Batteriolisi 1 : 50	1 . 100	1 : 150	1 : 200	Osservazioni
1-11-1913	1990	——	——	——	——	——	——	——	——	——	—	—	1ª iniez. endovenosa di v. colera 1/100 ansa pr. K. somministrazione di fenacetina gr 0.10 pr. die.
6 » »	1985												idem
11 » »	1980												idem
16 » »	1990												idem
21 » »	2005	+++	+++	+++	+++	———	——	——	++	+—	——	——	
22 » »	2000												idem
27 » »	1995	+++	+++	+++	+++	+++	++	——	++	++	+—	——	
2-12 »	2005	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+—	++	++	+—	——	
7 » »	1998	+++	+++	+++	+++	++—	++—	——	++	++	+—	——	
9 » »	1995	+++	+++	+++	+++	+——	+——	——	++	++	——	——	

Da queste esperienze risulta che con la fenacetina, i valori di agglutinazione e di batteriolisi, abbassati dal surriscaldamento, tornano ad elevarsi.

Questo risultato mostra un nuovo lato utile dell'antipiresi chimica la quale neutralizzerebbe gli effetti nocivi della temperatura sulla formazione di sostanze immunizzanti.

È da osservare che questo risultato fu ottenuto con dosi di fenacetina di gr. 0,05 per kilogr. di animale, mentre dosi elevate di gr. 0,30 per kilogr. come fu osservato da PITINI, diminuiscono la produzione di complemento.

Questa differente influenza della fenacetina sulle reazioni immunitarie, in rapporto alla dose, è una conferma della veduta terapeutica del nostro Maestro Prof. CERVELLO, circa l'utilità delle piccole dosi di antipiretico nel trattamento delle febbri continue.

Con le piccole dosi si favorisce la formazione di anticorpi, non si ostacolano le fasi anabolica e catabolica del ricambio organico (C. CERVELLO), e si ottengono depressioni termiche sufficienti a rimuovere i pericoli inerenti alla iperpiressia senza nessuno dei danni propri delle dosi elevate.

N. B. — Le ricerche con tifo furono fatte da A. PITINI quelle con v. colerico da G. FERNANDEZ.

BIBLIOGRAFIA

BARANKEIEFF. — *Zeitschrift für Klin. Med.*, 1909.
BORDET. — *Annales Pasteur*, Marzo, 1899.
CERVELLO, V. — *Archivio di farmacologia e terapeutica*, 1901.
CERVELLO, C. — *Archivio di farmacologia e terapeutica*, 1911 e 1912.
CHEINISSE. — *Arch. exp. Pathol.* IV, 93, *Gazette des Hôpitaux*, 1897.
CIUCO — *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, Maggio, 1907.
COURMONT. — *Arch. intern. de pharmacod.*, IV.
DE SANDRO. — *Riforma medica*, pag. 707, 1911.
DUCLAUX. — *Traite de Microbiologie*, 1899, II, 171.
FERNANDEZ, G. — *Archivio di farmacologia e terap.*, 1912.
FILHENE. — *Journal of Physiol.* Bd. XVII, 21.
FISCHL. — *Zeitsch. f. Heilkunde.* Bd. XVIII, 1897.
GENGOU. — *Arch. intern. de pharmacodynamie*, VI, 299.
GRUBER. — *Munch. Med. Woch.*, 1896, IX.
HALBAN. — *Annales Pasteur*, Luglio, 1898.
HILDEBRANDT. — *Wirchow's. Arch.* Bd. 121 e *Arch. f. path. Anat. u. Physiol.*, CXIV.
KAST. — *Kong. f. inn. Med.*, 1896.
KRAUS, R. — *Arch. intern. de pharmacodynamie*, VI, 345.
LEMAIRE. — *Arch. intern. de pharmacodynamie*, V, 225.
LÉPINE. — XIIIe Congrès international de médecine, Paris.
LISSAUER. — *Arch. f. Hygiene.* T. 63, 331.
LODE. — *Arch. f. Hygiene.* Bd. 28, 1898.
LOEWY e RICHTER. — *Wirchow's Arch.* Bd. 145.
MESNIL. — *Annales Pasteur*, Agosto, 1898.
MICHIELS. — *Arch. intern. de pharmacodynamie*, XXII, 173.
MULLER, PIPPING e KLEMPERER. — *Wirchow's Arch.* Bd. 145.
NAUNYN. — *Arch. exp. Pathol.*, XVIII.
NICOLAS. — *Arch. intern. de pharmacodynamie*, III.
PAWLOWSKY. — *Deutsch. Arch. f. Hygiene.* Bd. 33, 1900.
PITINI, A. — *Archivio di farmacologia e terapeutica*, 1912.
PITINI, A. e DONZELLI, G. — *Archivio di farmacologia e terap.*, 1912.
ROLLY e MELTZER. — *Arch. für Klin. Med.* XCIV, 1908, 335.
STINELLI. — *Giorn. intern. Sc. mediche*, 1909, 12.
STOCKVIS. — *Leçons de Pharmacotherapie*, 1905, III, 320.
WALTHER. — *Arch. für Hygiene.* Bd. 12.
WIDAL e SICARD. — *Annales Pasteur*, Maggio, 1897.

AUTORIASSUNTO

Le ricerche sperimentali esposte in questo lavoro sono dirette a dimostrare come l'ipertermia sperimentale modifica la produzione di anticorpi, nel corso della immunizzazione consecutiva ad inoculazione batterica.

Il surriscaldamento, in stufa, di conigli trattati con culture uccise di bacilli di tifo o di vibrione colerico, ostacola la formazione di agglutinine e di batteriolisine.

L'antipiresi chimica eleva i valori di agglutinazione e di batteriolisi abbassati dal surriscaldamento, neutralizzando così gli effetti nocivi dell'ipertermia sulla formazione di sostanze immunizzanti.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München.

Versuche über Jontophorese

von

Dr A. Nagamachi.

Seit die Einführung von Substanzen in den Organismus mit Hilfe des elektrischen Stroms durch die Untersuchungen LEDUC'S (1) eine experimentelle Grundlage erhalten hat, und nach der weiteren Klarlegung der hierbei in Betracht kommenden Vorgänge, die wir insbesondere FRANKENHÄUSER (2) zu verdanken haben, ist die rationelle Nutzbarmachung der früher (3) nur vereinzelt versuchten Jontophorese in allen Zweigen der Therapie mit Erfolg angebahnt worden.

Ein geeignetes Objekt zum Studium der Beeinflussung pathologischer Processe bietet die Entzündung, besonders seit wir durch die Studien SCHÄFFER'S (4) eine brauchbare Methode besitzen, dosirbare Entzündungen zu setzen und auch ihre Beeinflussbarkeit durch therapeutische Massnahmen fest zu stellen. So hat deshalb auch gelegentlich einer Stellungnahme zu SCHÄFFER'S Ergebnissen MOLENAR (5) die Jontophorese von Jodsalzen bei Entzündungsprocessen versucht; dabei glaubte er eine gewisse günstige Beeinflussung des (bacteriellen) Entzündungsherdes an der Eintrittsstelle des Jods (an der Kathode) zu sehen. Bei seinen Resultaten war jedoch, worauf er selbst hinweist, ein Mitspielen sekundärer Polreactionen vorhanden d. h. Anhäufung freier Säure an der Anode und freier Base an der Kathode. Durch diese Reactionsänderungen an den Polen wird die Beurteilung des reinen jontophoretischen Effektes stark gestört. Sie können geraderzu, worauf JADAMA und JODLBAUER (6) hingewiesen haben, die Haut derartig verändern, dass bei nachträglichem Aufbringen von Stoffen auf die mit Stromdurchleitung vorbehandelten Hautstellen die gleichen Resorptionserscheinungen auftreten wie mittels der Jontophorese. Es schien wohl der Mühe wert, unter Vermeidung dieser unserer Ansicht nach bisher bei der Beurteilung des reinen jontophoretischen Effektes zu wenig berücksichtigten Reactionsänderungen an der Haut die jontophoretische Einführungsmöglichkeit von Sub-

stanzen (Z. B. Strychnin und Eosin) nach zu prüfen, vor allem aber die Beeinflussbarkeit von Entzündungen durch Jontophorese fest zu stellen, was im Folgenden bei Einführung von NaCl, NaJ, salicylsaurem Natrium und endlich von Jodjodnatrium untersucht wurde.

Versuchsanordnung

Sekundäre Polerscheinungen treten nicht auf, wenn das Elektrodenmetall in die Lösung eines seiner Salze taucht, Z. B. Zink in Zinksulfat. Diese sogenannten unpolarisierbaren Electroden sind biologisch nicht ohne weiteres verwendbar, da die Metalljone der Electrodenflüssigkeit, die naturgemäss ebenfalls mit dem Strom wandern, beim Eindringen in die Haut ebenso wie sekundäre Polprodukte schädigend wirken können.

Es ist deshalb der Ausweg eingeschlagen worden, um die Jonen der Elektrodenflüssigkeit möglichst lange von der Berührung mit der Haut fern zu halten, zwischen Elektrode und Haut eine Schicht eines indifferenten Elektrolyten ein zu schalten und darin eine mechanische Vermischung zu verhindern. Für unsere Zwecke fanden wir dazu eine mit NaCl getränkte Gelatineschicht am brauchbarsten. Es wurde die 57. Gelatine in 12 cm hohe Glasröhren gegossen, die an dem einen Ende zum Aufsetzen auf die Haut glockenförmig erweitert waren und am andern Ende die Elektrode (Zink in Zinksulfat oder Platin in Kochsalz) aufnahmen. Wie in Vorversuchen und ausserdem bei jedem einzelnen Versuch festgestellt wurde, dauerte es bei dieser Anordnung mindestens 6 Stunden bis die Jonen der Elektrodenflüssigkeit die Gelatineschicht durchwandert hatten. Zwischen Gelatine und Haut lag eine Schicht hydrophilen Stoffes, der getränkt war mit dem durch Jontophorese einzuführenden Elektrolyten.

Kaninchen wurden mit Calciumsulfhydrat zu beiden Seiten der Wirbelsäule an entsprechenden Stellen enthaart. Bei einem Teil der Tiere wurde ausserdem 24 h. vor Beginn der Behandlung zur Erzeugung eines Entzündungsherdes nach den Angaben SCHÄFFERS unter aseptischen Kautelen ein mit $AgNO_3$, in 2 Fällen auch mit Bouillonkultur von Staphylokokkus citreus getränkter Faden so durch die Haut gezogen, dass er in der Hauptsache in der untern Grenzschicht des subepithelialen Gewebes zu liegen kam. Die Behandlung geschah mit Rücksicht auf eine praktische Anwendung 3-5 Tage lang täglich mehrere Stunden. Den Strom lieferte eine Batterie von 6 Akkumulatoren ; die Stromstärke betrug hierbei zwischen 0,8 und 2,8 Milliampère. 2 Versuche wurden auch mit der 110 Volt-Lichtleitung gemacht, die einen Strom von ca 10 Milliampère lieferte.

Die Versuche wurden stets mit den nötigen *Kontrollen* angestellt, so dass wir zum Vergleich bei jedem Versuch ein Anoden-, ein Kathoden-, ein unbehandeltes und ein mit der jeweiligen Elektrolytlösung allein behandeltes Hautpraeparat gewannen.

Nach Abschluss der Behandlung wurde sofort in Narkose die Hautstelle ausgeschnitten und zur mikroskopischen Untersuchung in Celloïdin eingebettet.

a) Versuch mit Strychnin.

1. Versuch. Der Versuch wurde mit 2 Kaninchen in der bekannten LEDUC'schen Anordnung gemacht. Die Tiere waren hintereinander in den Stromkreis eingeschaltet und eine 1 % Strychninlösung zur Jontophorese verwendet. Bei einer Stromstärke von 0,8 Milliampère zeigte das Anodentier nach 45' die ersten Zeichen von Erregbarkeitssteigerung, nach 2 1/4 h. trat unter einem heftigen tetanischen Krampfanfall Exitus ein. Das Kathodentier blieb vollständig normal. Eine Reactionsänderung an der Stromeintrittsstelle der Haut war nicht eingetreten.

b) Versuche mit Eosin.

2. Versuch. 1 Kaninchen. Die aufgelegte Gaze war mit 1/100 mol Eosin getränkt. Stromstärke : 5 Milliampère.

Nach einer Behandlungsdauer von 5 h. wurden nach Entblutung des Tieres u. Entfernung des abwaschbaren Farbstoffs die Hautstellen ausgeschnitten. Es zeigte sich : Hautoberfläche bei Kontrolle kaum, bei beiden Polen etwas stärker gerötet, ohne deutlichen Unterschied untereinander; Unterhautbindegewebe von Kontrolle und Anode vollständig farblos, Kathode deutlich rötlich gefärbt ; Muskelschicht überall farblos. Gleiche Stückchen von Haut, Unterhautbindegewebe und Muskel wurden ausserdem mit Wasser extrahirt und die Extrakte auf Rotfärbung verglichen; dabei ergab sich :

	Anode	Kathode	Kontrolle
Haut	rot	rot (=Anode)	bedeutend weniger rot
Unterhautbindegewebe	farblos	rötlich	farblos
Muskel	"	Spur rötlich	"

3. Versuch. JAMADA und JODLBAUER sahen bei einer Vorbehandlung der Haut mit elektrischem Strom bei der es in der Haut

zu Säureanhäufung an der Anode und Alkalianhäufung an der Kathode gekommen war, nachträglich aufgebrachtes Eosin auch ohne Strom an der bisherigen Kathode eindringen, an der Anode dagegen nicht, gerade so wie es bei der Jontophorese der Fall war. Sie schlossen daraus auf eine wesentliche Beteiligung dieser sekundären Polerscheinungen bei der jontophoretischen Einführung von Substanzen. Wir behandelten nun ebenfalls, jedoch unter Vermeidung einer Reactionsänderung in der Haut ein Kaninchen (wie beim 2. Versuch) 5 h. lang mit 5 Milliampère Stromstärke nur mit NaCl als Elektrolyten und legten auf die so vorbehandelten Stellen mit Eosin getränkte Bäusche ohne gleichzeitige Stromdurchleitung 5 h. lang auf. Bei der Untersuchung zeigte sich die Hautaussenfläche an beiden Polen und an der Kontrolle gleichmässig schwach rosa gefärbt, im Unterhautbindegewebe war diesmal an keinem der Praeparate die geringste Spur von Färbung zu erkennen, auch die Extrakte daraus blieben vollkomen farblos. Demnach wird bei Vermeidung einer Reactionsänderung durch Vorbehandlung der Haut mit elektrischem Strom die Resorption von Eosin nicht gefördert.

Wenn wir also auch zweifellos nach den Ergebnissen von JAMADA *und* JODLBAUER *in der Reactionsänderung der Haut eine wesentliche Unterstützung der Jontophorese gewisser Substanzen erblicken müssen, so ist doch andererseits, wie wir am Beispiel des Strychnins und des Eosins bestätigen konnten, zur elektrischen Einführung gegenüber dem allgemeinen Protoplasma indifferenter Electrolyte in den Organismus eine nachweisbare Reactionsänderung oder eine andersartige bleibende Veränderung der Durchlössigkeit der Haut nicht notwendig.*

c) Versuche mit NaCl (ISOTONISCHE LÖSUNG)

4. Versuch. Kaninchen, dem keine Entzündung gesetzt war. Behandlungsdauer 15 h. in 6 Tagen, Stromstärke 0,8-1,0 Milliampère.

Der *makroskopische* Befund am lebenden Tier zeigte gegenüber der unbehandelten Kontrollstelle an beiden Eintrittsstellen des Stromes leichte Rötung. Haut war an Kathode etwas ödematös und gespannt, an Anode faltig. Die *histologische* Untersuchung ergab: an Anode und Kathode in gleicher Weise eine breite abgestossene nekrotische und stark mit Leukozyten durchsetzte Epithelschicht. Am erhaltenen Epithel Fehlen der oberflächlichen Zelllagen, die Kerne gut färbbar, lebhafte Kernteilung in der Keimschicht. In der oberen Grenzschicht des subepithelialen Gewebes reichliche Leukozytenauswanderung. Das subepitheliale Bindegewebe an der Kathode ziemlich gelockert. Die Gefässe an beiden Polen stark erweitert, an verschiedenen Stellen

Blutaustritt im Gewebe. Alle diese Veränderungen betreffen jedoch nur einen schmalen, dem Epithel zunächst gelegenen Bezirk des subepithelialen Gewebes.

5. *Versuch.* Kaninchen mit $AgNO_3$ Entzündung. Behandlungsdauer 19 h. in 3 Tagen, Stromstärke 2,0-2,8 Milliampère.

Makroskopisch : Rötung und Ödem (dieses an Kathode stärker). Der *histologische* Befund des *Epithels* ist wie im 1. Versuch. Der *Befund am Faden* zeigte an den behandelten Stellen nicht den geringsten Unterschied gegenüber der unbehandelten Kontrolle. Um den Faden hatte sich ein reichlicher Leukozytenwall gebildet, der jedoch in keinem Zusammenhang stand mit der oberflächlichen Infiltration der behandelten Präparate.

6. *Versuch.* Kaninchen mit $AgNO_3$ Entzündung. Behandlungsdauer 6 h. in 1 Tag mit 0,8-1,0 Milliampère.

Die Veränderungen durch den Strom entsprachen qualitativ vollkommen dem 2. Versuch, waren jedoch infolge der geringeren Intensität der Behandlung durchweg weniger stark entwickelt.

Die Versuche mit NaCl zeigen, dass selbst bei Verwendung physiologischer NaCl-lösung als Elektrolyten und trotz Fehlen jeder Reaktionsänderung an beiden Durchtrittsstellen des Stromes durch die Haut starke Veränderungen des Gewebes eintreten, die in der Hauptsache in Nekrose der oberflächlichen Epithelschicht mit den Zeichen einer reactiven Entzündung in dem zunächstgelegenen subepithelialen Gewebe (Hyperämie, Blutaustritt, Ödem, Leukozyteninfiltration) bestehen. Die Intensität der Veränderungen hängt von Stromstärke und Behandlungsdauer ab. *Ein Unterschied zwischen Anode und Kathode ist abgesehen von dem in allen Fällen an der Kathode stärker entwickelten Ödem nicht vorhanden.* Für dieses Ödem der Kathodenseite dürfte, ohne auf eine Erklärung der Gewebsschädigung durch den Strom näher eingeben zu wollen, die Kathophorese des Wassers verantwortlich sein, die auch an den Gelatinescheiben unserer Elektroden stets in gleichem Sinne zu beobachten war.

Die Wirkung des Stroms beschränkte sich auf die alleroberflächlichste Gewebsschicht, insbesondere zeigte sich die im subepithelialen Gewebe gelegene lokale Entzündung vollständig unbeeinflusst. Die Wirkungsstärke des elektrischen Stroms nimmt unter sonst gleichen Verhältnissen mit der Grösse des Querschnitts der Strombahn ab und zu. Im vorliegenden Fall ist der Querschnitt an der Berührungsstelle von Elektrode und Haut gleich der Elektrodenfläche, nimmt dann aber sofort (da dem Strome der ganze Körper als Strombahn zur

Verfügung steht) ungeheuer zu ; es muss deshalb umgekehrt die an der Eintrittsstelle vorhandene Wirkung nach der Tiefe zu ebenso stark abnehmen, ein Umstand, der die rein öberflächlichen Veränderungen verständlich macht.

d) Versuche mit NaJ.

7. Versuch. Kaninchen mit $AgNO_3$ Entzündung. Behandlungsdauer 19 h. in 5 Tagen. Stromstärke 2,0-2,8 Milliampère. *Makroskopisch:* Beiderseits Ödem (an Kathode stärker). Das *histologische* Bild zeigte wiederum eine abgestossene nekrotische Epithellage, darunter die gut erhaltene untere Epithelschicht, reichlich Leukozyten im Epithel und dem angrenzenden Bindegewebe, Gefässerweiterung, Blutaustritt ins Gewebe, an Kathode Lockerung der Bindegewebsbündel. Die *Entzündung am Faden* vollkommen unbeeinflusst : breiter Leukozytenwall und Gefässerweiterung in der nächsten Umgebung gerade wie beim unbehandelten Präparat.

8. Versuch. Kaninchen mit $AgNO_3$ Entzündung. Behandlungsdauer 16 h. in 4 Tagen, Stromstärke 9-10 Milliampère. Der Versuch zeigte entsprechend der viel grösseren Stromstärke intensivere Veränderungen, die insbesondere in der grösseren Breite der abgestossenen Epithelschicht, nicht aber in einer weiteren in das subepithelialen Gewebe reichenden Tiefenwirkung bestanden.

e) Versuche mit salicylsaurem Natrium.

9. Versuch. Kaninchen mit $AgNO_3$ Entzündung. Behandlungsdauer 10 h. in 3 Tagen, Stromstärke 0,8-1,0 Milliampère. Der Befund deckte sich mit den bisherigen Versuchen von gleicher Behandlungsintensität; vielleicht waren die Veränderungen an der Kathode etwas stärker wie sonst; der Unterschied ist jedoch nicht sehr ausgesprochen Auch hier fehlte jede Tiefenwirkung.

Die Versuche 7-9 zeigen die Wirkung des elektrischen Stroms bei Einführung körperfremder, für das Protoplasma jedoch im allgemeinen indifferenter Jonen. Die Anode kann hierbei ausser Betracht bleiben, da hier in allen Fällen das Natriumjon eintrat. *Die Einführung des einwertigen Jodjons und des Salicylsäurejons an der Kathode ergaben eine in beiden Fällen mit den Kochsalzversuchen übereinstimmende Gewebsveränderung des Epithels; auch die Stärke der Veränderungen zeigte keinen Unterschied gegenüber dem Kochsalz; auch an der gesetzten Entzündung trat keine Beeinflussung ein. An sich indifferente*

Elektrolyten zeigen demnach, wie zu erwarten war, bei Durchschickung des elektrischen Stroms nur die unspecifische, vom jeweiligen, Elektrolyten unabhängige Stromwirkung.

f) Versuche mit Jodjodnatrium

Nachdem festgestellt war, dass durch polarisationslose Jontophorese von NaJ eine Jodwirkung nicht zu erhalten ist, war es von besonderem Interesse eine Jontophorese von Jonjodnatrium zu versuchen, das bekanntlich an sich schon stärke alterirende Wirkung auf alle Gewebe ausübt. Dass das protoplasmagiftige Jod im Jodjodnatrium, das nach den neueren Forschungen als J_3jon auf zu fassen ist, im elektrischen Strom wandert, eine Jontophorese also möglich ist, konnten wir in einem Modellversuch zeigen; wurde nämlich der Strom mittels der beschriebenen Gelatineelektroden durch eine Jodjodnatriumlösung geschickt, so stieg innerhalb einiger Stunden das braungefärbte Jodjon in der Gelatine der Anode um mehrere Centimeter in die Höhe, während die Konzentration des Jods an der Kathode sichtlich abnahm.

10. Versuch. Kaninchen, dem keine Entzündung gesetzt war. Behandlungsdauer 15 h. in 6 Tagen. Stromstärke 0,8-1,0 Milliampère.

Die Hautstelle der *Kontrolle*, die allein durch Auflegen von Jodjodnatriumwattebäuschen behandelt worden war, zeigte *makroskopisch* eine starke nicht abwaschbare Jodfärbung, lederartige Verhärtung stellenweise mit borkigen Auflagerungen. *Histologisch* zeigte sich nur ein ganz schmaler Streifen abgestossener Epithelzellen, das darunterliegende Epithel war gut färbbar, die Zeichen der Entzündung, Gefässerweiterung und Infiltration im ausstossenden subepithelialen Bezirk waren ebenfalls deutlich vorhanden.

Bei der Einführung mittels des elektrischen Stroms zeigte sich folgendes : An der *Anode* waren *makroskopisch* viel geringere Veränderungen als an der Kontrolle wahr zu nehmen ; die Haut war kaum verfärbt und auch sonst nicht verändert. *Histologisch* zeigte sich dagegen eine viel breitere Schicht von abgestossenem Epithel, die Entzündungszone reichte ungefähr ebenso tief wie an der Kontrolle. Dem gegenüber zeigte die *Kathode* durchweg die stärksten Veränderungen. *Makroskopisch* zeigte sich die Haut tief braunschwarz gefärbt, in der ganzen Ausdehnung lederhart mit ausgetrockneten borkigen Belag; dabei starkes Ödem des darunter liegenden Gewebes. Auch die *histologischen* sichtbaren Veränderungen (Epithelnekrose und reaktive Entzündung) waren intensiver wie in den beiden anderen Fällen jedoch nicht in demselben Masse verstärkt, wie das makroskopische Bild vermuten liess.

11. Versuch. Kaninchen mit $AgNO_3$ Entzündung. Behandlungsdauer 16 h. in 4 Tagen, Stromstärke 9-10 Milliampère. Dieser Versuch bei dem wiederum eine sehr hohe Stromstärke verwendet wurde, zeigte eine besonders tiefgehende Nekrose des Epithels, das an vielen Stellen vollständig zerstört war. Die Leukozytenanhäufung erstreckte sich ebenfalls tief in das subepitheliale Gewebe hinein. Der Unterschied zwischen Anode und Kathode war diesmal viel weniger ausgeprägt.

Was nun die Beeinflussung der gesetzten Entzündung betrifft, so war da, wo der Faden subepithelial lag, eine Beeinflussung gegenüber der Kontrolle nicht fest zu stellen.

12. Versuch. Kaninchen mit Staphylococcen-Entzündung. Behandlungsdauer 12 h. in 3 Tagen, Stromstärke 1,0-1,2 Milliampère.

13. Versuch. Kaninchen mit Staphylococcen-Entzündung. Behandlungsdauer 16 h. in 3 Tagen, Stromstärke 1,2-1,6 Milliampère. Beide Versuche zeigten in Bezug auf die Epithelveränderung mit dem ausführlich beschriebenen 10. Versuch vollkommene Uebereinstimmung.

Ebenso waren in beiden Fällen die Entzündungserscheinungen am Faden, die in der Hauptsache wie bei der $AgNO_3$ Entzündung, in einem wenn auch etwas schmälerem Leukozytenwall bestanden, gegenüber der Kontrolle nicht verändert.

Zusammengefasst ergab sich, dass bei Einführung des J,jons mittels elektrischen Stroms die Hautveränderungen verschieden sind von dem Bilde, das dieses Jon ohne elektrische Einführung hervorruft. *Und zwar traten die auf das Jod zurückzuführenden Veränderungen* (die hauptsächlich makroskopisch deutliche Braunfärbung und Verhärtung der Haut) *an der Kathode, der Eintrittsstelle des Jods in höherem, an der Anode dagegen in geringerem Grade wie an der stromlosen Kontrollstelle auf. Die lokale Wirkung eines bereits an sich für das Protoplasma differenten Jons lässt sich also durch Jontophorese verstärken, bzw. abschwächen.* Dadurch aber dass an beiden Polen noch die gleichartige allgemeine Stromschädigung hinzukommt, werden die Unterschiede zwischen Anode und Kathode wieder erheblich zurückgedrängt, besonders bei Verwendung starker Strome (vgl. 11. Vers.). *Und auch trotz Verstärkung der oberflächlichen Jonenwirkung an der Kathode ist eine besondere Tiefenwirkung des Jods d. h. eine Beeinflussung der gesetzten Entzündung nicht eingetreten.* Dieses Ergebniss entspricht der auch von FRANKENHÄUSER vertretenen Ansicht, dass die eingeführten Substanzen durch den elektrischen Strom selbst nur in die alleroberflächlichsten Zellschichten gelangen und eine Weiterbeförderung höchstens auf

dem Wege des normalen Kreislaufs zu erwarten ist; und dies auch nur bei Jonen die keine allgemeine Affinität zum Protoplasma besitzen, während gerade bei allgemein differenten Jonen damit zu rechnen ist, dass sie mit Teilen des Protoplasmas unlösliche Verbindungen eingehen. *Die Einführung von Jonen mit allgemeiner Affinität zum Protoplasma scheint demnach für eine lokale Therapie nur aussichtsreich zu sein, wenn eine Einwirkung auf die alleroberflächlichsten Zellschichten beabsichtigt wird.*

ZUSAMMENFASSUNG.

Bei einer, unter Verhinderung sekundärer Polreactionen an der Haut, vorgenommenen Untersuchung über Jontophorese konnte am Beispiel der Strychnin- und Eosineinführung bestätigt werden, dass für die elektrische Einführung von Jonen eine Reactionsänderung oder eine andersartige bleibende Durchlässigkeitsänderung der Haut durch etwa mitspielende Polarisationserscheinungen keine notwendige Bedingung ist.

Es konnte ferner gezeigt werden, dass auch bei Ausschluss einer nachweisbaren Reactionsänderung der Haut und bei Anwendung eines möglichst indifferenten Electrolyten (NaCl) der Durchgang des elektrischen Stromes an sich eine schädigende Wirkung auf tierisches Gewebe ausübt; dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen Anode und Kathode.

Auch bei Benützung körperfremder, jedoch für das Protoplasma im Allgemeinen indifferenter Electrolyten (NaJ und salicylsaures Natrium) trat keine andere als diese vom jeweiligen Elektrolyten ganz unabhängige, gewebsschädigende Stromwirkung auf.

Ein protoplasmagiftiges Jon dagegen (das J_3jon in Jodjodnatrium) liess bei Jontophorese eine Verstärkung seiner lokalen Wirkung an der Eintrittsstelle (Kathode), eine Abschwächung am entgegengesetzten Pol erkennen.

Diese jontophoretische verstärkte Wirkung des J_3jons bleibt aber auf die alleroberflächlichste Gewebschicht beschränkt; ins besondere zeigte sich an einem subepithelialen Entzündungsherd kein Zeichen einer Beeinflussung.

LITTERATUR.

1. LEDUC, Die Jonen- oder elektrolytische Therapie, Leipzig, 1905.

2. FRANKENHÄUSER, Die physiologischen Grundlagen und die Technik der Elektrotherapie, Stuttgart, 1906, ferner *Zeitschr. f. exp. Path. und Ther.* 2. B. S. 256.

3. Vgl. die Zusammenstellung der früheren Arbeiten bei REMAK, Grundriss der Elektrodiagnostik und Electrotherapie. Berlin, 1909; S. 121 ff.

4. SCHÄFFER, Der Einfluss unserer therapeutischen Massnahmen auf die Entzündung, Stuttgart, 1907.

5. MOLENAR, Dissert. München, 1910.

6. JAMADA und JODLBAUER, *Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Ther.*, V. 19, p. 215.

Zum Schluss ist es mir Bedürfniss, Herrn Professor VON TAPPEINER für die Gewährung eines Arbeitsplatzes und für sein reges Interesse an der Arbeit, und ebenso Collegen JODLBAUER und HAFFNER für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und ihre liebenswürdige Unterstützung meinen herzlichsten Dank aus zu sprechen.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS.

Etude critique et expérimentale sur les méthodes dites de « Titrage physiologique », proposées pour la détermination de la « Valeur thérapeutique », de quelques drogues d'origine végétale et notamment des drogues du groupe des toni-cardiaques.

PAR

A. RICHAUD

Professeur agrégé de Pharmacologie à la Faculté de Médecine de Paris

I.

On sait depuis longtemps que si la composition chimique qualitative d'un végétal déterminé demeure fixe, quelles que soient les conditions de milieu dans lesquelles ce végétal ait été placé, il n'en est pas de même de sa composition chimique quantitative qui, elle, au contraire, peut se trouver influencée par de nombreuses conditions.

L'exemple en quelque sorte classique de la variabilité de la composition chimique quantitative des végétaux sous l'influence de conditions diverses est la Digitale. La teneur de la plante en principes actifs varie, en effet, suivant qu'il s'agit de la plante cultivée ou de la plante sauvage et, pour l'une et pour l'autre, suivant la nature du terrain et son aire géographique.

Aux influences, en quelque sorte naturelles, qui peuvent faire varier la teneur en principes actifs de la Digitale, peuvent encore venir s'ajouter, dans la pratique, d'autres facteurs susceptibles de diminuer la teneur de la drogue en principes actifs : l'époque de la récolte, le plus ou moins de soins apportés à la récolte, la nature des moyens mis en œuvre pour la dessication et la conservation de la plante et, enfin, l'ignorance ou la mauvaise foi des individus qui s'occupent de la récolte de la Digitale, de la centralisation et de l'expédition de la plante aux maisons de droguerie : ignorance ou mauvaise foi qui ont pour effet

l'introduction dans certains lots de Digitale de feuilles ayant plus ou moins l'apparence des feuilles de Digitale, mais qui sont dépourvues de tout principe actif à action toni-cardiaque.

Bref, de nombreuses influences, les unes naturelles, les autres artificielles ou accidentelles, interviennent ou peuvent intervenir pour contribuer à établir la variabilité de la teneur de la Digitale en principes actifs. Or, il est bien évident, quelle que soit l'opinion qu'on puisse avoir sur le ou sur les principes actifs qui déterminent en dernière analyse l'activité thérapeutique de la drogue, il est bien évident que cette activité thérapeutique est fonction de la quantité du ou des principes actifs contenus dans la plante ou la partie de plante employée. Et, de fait, il semble bien que l'on doive admettre comme exacte l'opinion des cliniciens, qu' « il y a Digitale et Digitale » et que, toutes choses égales d'ailleurs, les résultats thérapeutiques que l'on obtient avec cette drogue sont assez inconstants. Il convient, il est vrai, de faire des réserves sur le « toutes choses égales d'ailleurs » de cette formule, car il y a dans toute équation thérapeutique un terme qui échappe à toute évaluation rigoureuse : c'est le malade. Sans doute on peut apprécier que deux malades présentent des troubles fonctionnels de même ordre et procédant du même processus pathogénique, mais il n'est pas possible d'aller plus loin et de conclure que la même médication opèrera identiquement chez les deux malades et réparera dans le même temps et avec la même facilité la lésion organique ou le trouble fonctionnel qui est sous sa dépendance; et c'est bien en vérité autant du point de vue thérapeutique que du point de vue anatomo- ou physio-pathologique que le professeur Landousy a considéré les malades et la maladie quand il a exprimé leur dualité dans cet aphorisme célèbre : il y a des malades et non des maladies.

Ceci dit pour bien marquer toute la prudence qu'il convient d'apporter dans les jugements relatifs à l'action curative des médicaments en général, il n'en demeure pas moins établi par tout un ensemble d'observations journalières au lit des malades, que l'action toni-cardiaque de la Digitale se montre souvent inconstante ou, pour mieux dire, inégale. On trouve d'ailleurs une nouvelle preuve de l'inégalité d'activité des Digitales dans des faits bien connus, d'ordre posologique. C'est ainsi qu'à Edimbourg les médecins prescriraient couramment 15 grammes de feuilles de Digitale; en Roumanie 8 à 10 grammes ; à Londres 4 à 8 grammes. En France, on ne dépasse jamais la dose de 1 gramme.

La Digitale étant un médicament d'importance capitale, le plus précieux peut-être de tous les médicaments, il est inutile d'insister sur les graves inconvénients que présente au point de vue thérapeutique la variabilité de son activité.

Ce que nous venons de dire de la Digitale pourrait être étendu à toute une série d'autres drogues végétales à principe actif de nature alcaloïdique ou glucosidique, mais principalement, semble-t-il, à d'autres drogues à principes actifs de nature glucosidique, et l'on aperçoit ainsi immédiatement à la fois les inconvénients de ce fait d'ordre général et les avantages qu'il y aurait à n'accepter sur le marché de la droguerie et par conséquent à ne laisser pénétrer dans les officines des pharmaciens que des plantes d'activité constante ou tout au moins d'un titre alcaloïdique ou glucosidique parfaitement déterminé. Au premier abord il semble qu'il doive suffire, pour atteindre ce but, d'une simple analyse chimique de la drogue. Il n'en est malheureusement pas ainsi, pour la raison que s'il est vrai que le dosage de la plupart des alcaloïdes des plantes médicinales constitue en général une opération simple, susceptible de fournir des résultats précis, il n'en est pas de même du dosage des glucosides actifs et particulièrement du dosage des glucosides contenus dans les plantes du groupe des cardio-toniques.

La composition chimique de ces plantes est encore, en effet, mal connue; la plupart d'entre elles renferment ordinairement plusieurs glucosides de constitution inconnue ou mal connue, d'activité pharmacodynamique différente, non seulement dans son intensité mais souvent même dans sa modalité, et dont la séparation intégrale est d'ailleurs difficile ou impossible. C'est ainsi que malgré le nombre considérable des travaux d'ordre chimique effectués sur la Digitale, nous ne connaissons encore ni le nombre, ni la constitution vraie des principes de nature glucosidique contenus dans cette plante. A plus forte raison sommes nous incapables de dissocier physiologiquement et rigoureusement ces principes. Il semble bien que le véritable principe actif de la Digitale soit le corps isolé par NATIVELLE et actuellement désigné (en France) sous le nom de *digitaline cristallisée* ou sous celui de *digitaline chloroformique*. Ce corps, en effet, quoiqu'on en ait pu dire, paraît bien posséder les propriétés pharmacodynamiques essentielles que tous les cliniciens s'accordent à reconnaître à la Digitale; mais, si nous savons retirer de la Digitale de la digitaline cristallisée, nous ne possédons aucune méthode chimique simple pour isoler de la Digitale toute la digitaline qu'elle renferme.

A vrai dire, il ne paraît pas qu'il soit indispensable, pour apprécier la valeur d'une Digitale, d'avoir une semblable méthode, car en somme, ce qui importerait en l'espèce, ce ne serait pas la possession d'un procédé permettant de doser intégralement la digitaline d'une Digitale d'un type donné, ce serait la possession d'une méthode simple, rigoureusement décrite dans ses moindres détails, donnant par conséquent dans tous les cas des résultats comparables, adoptée par les chimistes de tous les pays, constituant en un mot la méthode officielle de titrage des Digitales.

Bien que le problème à résoudre, tel que nous venons de l'envisager, se trouve cependant réduit à sa plus simple expression, il est demeuré jusqu'ici sans solution satisfaisante, et nous nous trouvons en quelque sorte désarmés sur le terrain chimique.

En présence de l'insuffisance des méthodes chimiques, quelques pharmacologistes se sont demandé s'il ne serait pas possible de déterminer la valeur thérapeutique réelle des drogues végétales à l'aide de méthodes physiologiques.

Certes, l'emploi des méthodes biologiques dans les recherches toxicologiques n'est pas nouveau et leur utilité pour la *caractérisation* de certains poisons ne fait plus de doute pour personne. On sait, en effet, que plusieurs poisons manifestent à l'égard de tel ou tel organe ou appareil une électivité telle que l'action qu'ils exercent sur les autres organes passe pour ainsi dire inaperçue, alors que l'action qu'ils exercent sur l'organe d'élection est si nette et si remarquable qu'elle apparait vraiment comme spécifique. Et cette réaction spécifique est souvent si sensible qu'elle peut dans certains cas se manifester sous l'influence de doses véritablement impondérables de poison. On sait, par exemple, qu'il est déjà possible de provoquer chez la grenouille, à l'aide de doses extrêmement faibles de strychnine, des réactions caractéristiques : « dans de bonnes conditions, c'est-à-dire en été, pendant la période durant laquelle les grenouilles réagissent avec la plus exquise sensibilité vis-à-vis des substances toxiques capables de les impressionner, un cinquantième de milligramme de strychnine suffit pour provoquer, chez une grenouille de 25 à 40 gr., après un laps de temps variable, mais ne dépassant pas deux heures, une succession d'accès tétaniques des plus caractéristiques » [1]. D'après FÜHNE, on pourrait même, chez une petite grenouille du poids de 25 à 30 gr., constater une légère excitation des réflexes avec une dose de 5/1000e de milligr. — La picrotoxine provoque chez la grenouille, à la dose de 2/10e de milligr., des positions caractéristiques des jambes. — On sait encore que la vératrine exerce sur les muscles une action très particulière que l'on peut aisément constater en étudiant la courbe de contraction du muscle gastrocnémien de la grenouille vératrinisée. D'après RONDEAU, on peut obtenir la modification caractéristique de la courbe de contraction musculaire avec 1/20e de milligr. de vératrine ; le professeur POUCHET a même montré qu'en opérant dans certaines conditions on pouvait obtenir des courbes caractéristiques avec 1/50e de milligr. de vératrine. — D'autres substances enfin agissent d'une manière toute particulière sur le cœur de la grenouille pour provoquer finalement, les unes

(1) POUCHET. *Traité de Toxicologie* de L. Lewin, p. 739.

(digitaline, strophantine, antiarine, etc. etc.), un arrêt systolique, les autres (muscarine, par exemple), un arrêt diastolique.

Nous pourrions multiplier les exemples relatifs à l'électivité des poisons à l'égard de certains organes ou appareils et à la réaction physiologique souvent spécifique qui en est la conséquence. Nous nous bornerons dans cet ordre d'idées à citer un dernier exemple qui témoigne de l'extrême sensibilité de certains organismes à l'égard d'un poison déterminé. On peut avec le secours de certaines algues vertes (Spirogyra nitida, Sp. crassa, Sp. majuscula) mettre en évidence la présence de 1 partie de cuivre dans 1000 millions de parties d'eau.

On comprend l'intérêt puissant que peuvent présenter de pareils faits en toxicologie, soit pour la caractérisation des poisons qui ne donnent avec les réactifs chimiques habituels aucune réaction caractéristique, aucune réaction colorée notamment, soit pour la caractérisation de ceux qui, au cours d'une expertise, ne sont obtenus qu'à l'état de traces. Encore convient-il, cependant, de faire des réserves sur la valeur absolue des méthodes biologiques au point de vue de la détermination des poisons en toxicologie. Peu de substances, en effet, possèdent une action physiologique véritablement spécifique. La spécificité physiologique est le plus souvent caractéristique d'un groupe de substances naturelles, mais rarement d'une seule substance, et je ne crois même pas qu'en dehors de la Strychnine et de la Vératrine on puisse citer une seule substance naturelle ayant une spécificité physiologique véritablement individuelle et tellement caractéristique qu'il soit permis de prendre son action physiologique comme base indiscutable pour une détermination toxicologique. C'est ainsi que l'arrêt systolique du ventricule du cœur de la grenouille n'est point une réaction caractéristique de la digitaline, mais une réaction beaucoup plus générale, caractéristique de tout un groupe de substances naturelles comprenant au moins : la digitaline, la strophantine, l'ouabaïne, l'antiarine, l'oléandrine, la scillaïne, l'adonidine, l'helléborine, la convallamarine, la cheirantine. Les réactions physiologiques sont donc en dernière analyse des réactions qualitatives utiles, précieuses même, en ce sens qu'elles permettent, le cas échéant, d'éliminer d'emblée d'une recherche toxicologique certains poisons ou, si l'on préfère, de limiter cette recherche à un groupe de poisons déterminés, mais qui ne peuvent que très exceptionnellement suffire, à elles seules, à la détermination individuelle rigoureuse d'un poison.

Jusqu'ici nous n'avons envisagé la spécificité physiologique que comme un moyen de détermination qualitative des poisons. Mais une autre question se pose, qui est la suivante : une substance toxique ou médicamenteuse douée d'une action physiologique spécifique étant

donnée, cette action physiologique spécifique peut-elle, grâce à l'emploi de moyens appropriés, servir à la détermination quantitative de cette substance? Soit par exemple une solution renfermant de la digitaline; peut-on, l'action physiologique spécifique de la digitaline étant connue, déterminer la quantité absolue de digitaline renfermée dans la solution considérée? peut-on, d'une manière plus générale, une drogue à action physiologique spécifique étant donnée, déterminer au moyen de méthodes physiologiques le titre de cette drogue en principe actif spécifique?

Ce que nous avons dit de la variabilité d'action de certaines drogues végétales sous l'influence de nombreux facteurs dispense d'insister sur l'intéret capital que présenterait, au point de vue thérapeutique, la méthode physiologique, si elle permettait de résoudre un semblable problème, tout au moins en ce qui concerne les drogues dont le principe actif se prête mal à un dosage chimique rigoureux, ce qui est le cas pour la plupart des drogues dont le ou les principes actifs sont représentés par des glucosides du groupe des poisons dits cardiaques.

Quoiqu'il en soit, c'est là le problème que se sont posé un certain nombre de pharmacologistes et que plusieurs, de très bonne foi certainement, croient avoir résolu par l'affirmative.

Partant de cette idée que l'animal est un réactif doué d'une résistance constante, ils ont pensé qu'en mettant en équation, d'une part l'espèce et le poids de l'animal et, d'autre part, le temps qu'il faut à une drogue donnée pour produire sur cet animal son action physiologique spécifique, il serait possible d'évaluer le titre V de cette drogue en principe actif, ce titre devant être proportionnel au poids P de l'animal et inversement proportionnel à la dose d administrée et au temps t nécessaire pour que se manifeste le phénomène physiologique caractéristique de l'action de la drogue. Le titre de la drogue, ou si l'on préfère sa valeur thérapeutique, serait en définitive exprimée par l'équation $V = \frac{P}{dt}$.

On aperçoit tout de suite que cette méthode, dans son principe, procède du même point de vue qu'une autre méthode depuis fort longtemps déjà en honneur dans les laboratoires de pharmacologie pour l'étude de la toxicité de certains poisons, méthode qui aboutit à la détermination de ce qu'on a appelé l'équivalent toxique. On sait, en effet, qu'on définit l'équivalent toxique d'un poison la quantité de ce poison qui est capable de tuer, en un temps donné, l'unité de poids d'un animal déterminé. Et ce qui montre bien la réalité de la communauté du point de départ des deux méthodes, c'est que, ainsi que nous le montrerons plus tard, plusieurs des procédés qui ont été proposés pour le titrage physiologique des médicaments aboutissent en définitive à une simple détermination du pouvoir toxique de ces médicaments. Mais ce ne sont

pas ces procédés que nous avons en vue dans ce travail où nous voulons avant tout nous appliquer à l'étude critique et expérimentale des méthodes dites de « Titrage physiologique » qui, tout en procédant du même point de vue que la détermination de l'équivalent toxique, s'en distinguent cependant par ce fait, qu'au lieu de prendre comme critérium le temps que l'animal met à mourir sous l'influence d'une dose d de la substance, elles prennent comme critérium le temps qu'un organe tel que le cœur met, soit à mourir, soit à présenter des troubles fonctionnels caractéristiques, du fait de l'action spécifique et élective que la substance exerce sur lui. Jusqu'ici, en effet, ce sont principalement les drogues du groupe des toni-cardiaques qui ont fait l'objet des recherches dont il est question et ces drogues sont d'ailleurs les seules qui, jusqu'à présent, aient été produites sur le marché avec la mention qu'elles ont été « titrées physiologiquement ».

II

Méthodes employées ou proposées pour le « Titrage physiologique » des médicaments

Si un assez grand nombre de pharmacologistes sont d'accord sur la possibilité de soumettre certaines drogues au « Titrage physiologique », bien peu sont d'accord sur le choix de la méthode qu'il convient d'employer pour faire une semblable détermination; nous verrons, en effet, que, depuis 1898, époque où on a commencé à parler de Titrage physiologique, de nombreux procédés ont été successivement proposés dans ce but.

Il n'est peut-être pas inutile de souligner dès à présent que le fait même de la multiplicité des procédés proposés apparait *a priori*, en l'espèce, comme une preuve de l'imperfection de la méthode biologique. A cet égard, en effet, il en est des recherches d'ordre biologique comme des recherches d'ordre chimique ou comme des actions d'ordre thérapeutique : la multiplicité des procédés ou des remèdes témoigne presque toujours de l'insuffisance de ces procédés ou de ces remèdes.

A priori, du point de vue théorique, on peut ranger en deux groupes principaux les méthodes qui pourraient être utilisées pour l'établissement du Titre d'une drogue ou d'une préparation toni-cardiaque :

1° Le premier groupe comprendrait les procédés utilisant les animaux à sang chaud (Chien, Chat, Cobaye, Lapin).

2° Le second groupe comprendrait les procédés utilisant les animaux à sang froid et principalement la Grenouille.

En fait, tous ces animaux ont été plus ou moins utilisés, et notre but est précisément de passer en revue les divers procédés fondés sur l'emploi de ces différents animaux, de faire ressortir les inconvénients théoriques ou pratiques inhérents à telle ou telle de ces espèces, de démontrer en un mot le peu de valeur de la méthode biologique appliquée à la détermination de la notion que, très abusivement on a qualifiée de « Titrage physiologique ».

A. — Procédés biologiques fondés sur l'emploi des animaux à sang chaud

On s'est adressé ou l'on a essayé de s'adresser pour la détermination du titre physiologique des toni-cardiaques aux différents animaux à sang chaud de laboratoire : Chien, Chat, Cobaye, Lapin.

Ce sont surtout, nous l'avons déjà dit, les drogues du groupe des toni-cardiaques dont, jusqu'ici tout au moins, les pharmacologistes se sont surtout préoccupé de déterminer la valeur à l'aide de ces différents animaux. A priori il semble tout d'abord évident que puisqu'il s'agit de déterminer la valeur *thérapeutique* de ces drogues, il convient de prendre comme critère de leur activité, non pas leur action toxique globale, mais uniquement leur action spéciale sur le cœur ou sur l'appareil cardio-vasculaire. Si ces drogues ne renfermaient qu'un seul glucoside actif, on pourrait à la rigueur admettre que leur action cardio-vasculaire est en quelque sorte de même ordre de grandeur, de même ordre d'intensité que leur action toxique globale. Mais tel n'est pas le cas de la plupart de ces drogues qui, au contraire, contiennent, et dans des proportions variables, plusieurs glucosides dont les actions physiologiques ne sont ni de même intensité, ni souvent de même ordre. La toxicité globale de ces drogues ne peut donc fournir aucune espèce de renseignement précis sur leur valeur thérapeutique proprement dite puisqu'elle ne peut renseigner dans aucune mesure, ni sur la nature vraie du principe qui a amené la mort de l'animal, ni sur le mécanisme réel de cette mort. Dire par exemple qu'une Digitale a une valeur toni-cardiaque déterminée parce qu'un certain volume d'une infusion de cette digitale tue un Cobaye dans le même temps que met une solution titrée de strophantine, prise comme étalon, à tuer un autre Cobaye du même poids, est une affirmation qui ne repose sur aucune preuve scientifique. Une telle épreuve, en effet, ne fait même pas la démonstration que la drogue essayée contient réellement un principe actif toni-cardiaque, puisqu'elle ne montre pas comment s'est comporté le cœur de l'animal en expérience au cours du processus qui a amené la mort de cet animal.

C'est pourtant une méthode de ce genre que quelques pharmacolo-

gistes et notamment REED et VANDERKLEED, (1) GITHENS, (2) ont proposée pour l'appréciation de la valeur d'une Digitale, et c'est à la suite de la publication de ces auteurs que le « Comité pour l'essai pharmacologique de la filiale de Philadelphie de l'Association pharmaceutique américaine » recommande l'adoption de la méthode du Cobaye comme méthode officielle pour l'essai de la Digitale (3).

La méthode du Cobaye a d'ailleurs fait, depuis les premières publications de REED, l'objet d'études extrêmement nombreuses, et si quelques pharmacologistes l'ont considérée comme bonne et l'ont adoptée, d'autres, au contraire, en ont relevé les imperfections et l'ont vivement critiquée.

Parmi ces derniers il convient de citer CHARLES C. HASKEL (4). REED et les autres partisans de la méthode justifient avant tout le choix qu'ils ont fait du Cobaye comme animal d'expérience en invoquant les différences énormes que l'on peut constater dans la vitalité des Grenouilles et dans leur sensibilité à l'égard des poisons suivant la saison, l'espèce et le poids.

HASKEL n'a pas manqué de relever avec une certaine ironie que « le soin avec lequel les auteurs ont scruté les méthodes de la Grenouille en vue de découvrir les défauts de l'inappropriation de l'animal est véritablement louable, mais que la même somme de recherches n'a pas apparemment été apportée pour le cobaye ». REED, dit-il, se contente d'affirmer que cet animal « ne parait pas offrir une aussi large variation » : GITHENS dit « qu'il ne montre pas une telle variation », alors que le Comité de Philadelphie atténue la croyance à la résistance constante des cobayes en ajoutant : « autant que l'on puisse savoir » !! Et sous ce rapport de la prétendue constance du cobaye à l'action des substances toxiques ou médicamenteuses il rappelle les recherches de quelques physiologistes : celles de ARMS montrant les différences énormes que l'on peut observer entre les cobayes à l'égard de certaines toxines, celles de HOUGTHON « qui a vu des cobayes non satisfaisants par comparaison avec les grenouilles, celles de GLEY enfin qui, à l'occasion de son travail sur la toxicité comparée de la strophantine et de l'ouabaïne mentionne la variabilité de ces

(1) REED and VANDERKLEED. « The Standardization of Preparations of Digitalis by Physiological and Chemical Means. » *Amer. Journal of Pharmacy*, Mars, 1908.

(2) GITHENS and VANDERKLEED. « Physiologic Standardization of Cardia Stimulants and Depressants, etc. » *Amer. Journal of Pharmacy*, Oct. 1910

(3) Report of Committee of Philadelphia Branch of the American Pharmaceutical Association on Pharmacological Assay (*Bull. of the Amer. Pharm Assoc.*, Jan. 1911).

(4) CHARLES C. HASKEL : « Physiological Methods for the Standardization of Digitalis » *Am. Journal of Pharmacy*, Vol. 83, p. 201. Mai 1911.

animaux suivant leur poids et signale comme l'un des facteurs les plus importants de ces variations le « facteur physiologique », le degré de résistance organique dû aux particularités individuelles.

Nous avons fait observer plus haut qu'une méthode qui aboutit en définitive à la simple détermination de la toxicité d'une drogue ne pouvait guère *a priori* être considérée comme applicable à la détermination de la valeur thérapeutique des plantes du groupe des toni-cardiaques, puisqu'elle n'apprécie pas l'action spéciale de la drogue sur le cœur de l'animal. La question de l'action secondaire exercée par les toni-cardiaques sur la respiration chez les animaux à sang chaud n'est pas en effet indifférente en l'espèce. Cette question a d'ailleurs été examinée par un certain nombre de pharmacologistes. C'est ainsi qu'EDMUNDS et HALE [1] disent à ce sujet : sur la souris et le cobaye, cependant, la cause de la mort dans chaque cas n'est pas dûe à l'action sur le cœur, mais sur la moelle. Dans chaque animal que nous avons examiné nous avons noté que le cœur battait après que la respiration avait cessé et qu'il continuait de battre aussi longtemps que la respiration artificielle était maintenue. »

CUSHNY [2] fait aussi remarquer : « Cette stimulation, comme celle de la picrotoxine, semble à peu près entièrement limitée à la mœlle allongée .... ces altérations sont beaucoup plus nombreuses que celles causées par l'interruption de la circulation et sont, par conséquent, indépendantes de l'action sur le cœur, à laquelle elles ont été imputées par erreur ».

YERNEAUX NESTOR, [3] au cours de sa très longue étude sur le mécanisme de l'intoxication digitalique, a beaucoup insisté sur l'étude du cœur chez l'animal mort. Il montre que, quand un lapin succombe à une intoxication par une dose de digitaline « mortelle en 1 ou 2 heures », le cœur proprement dit est si peu intoxiqué que, si on le détache du corps de l'animal pour le placer en circulation artificielle, il reprend ses battements, non seulement sous l'influence de la solution de Locke, mais même quand on y fait passer une solution de digitaline renfermant la dose mortelle : « Quand un animal est mort d'intoxication digitalique, qu'on isole son cœur et qu'on le place d'emblée sur une solution digitalique simplement mortelle, ce cœur se comporte comme un cœur sain (p. 158). » Et plus loin (p. 167) : « La respiration artificielle donne à l'animal intoxiqué une période de survie extraordinaire pendant laquelle

(1) EDMUNDS and HALE : « The Physiological Standardization of Digitalis ». Bl. 48 Hyg. Lab. V. S. Public Health and Marine Hospital Service.

(2) CUSHNY : *Pharmacology and Therapeutics of the Action Drugs*, 5e édition.

(3) YERNEAUX NESTOR : Sur le mécanisme de l'intoxication digitalique. *Arch. Int. de Pharmacodynamie*. 1908. Vol. XVIII.

se continue la marche croissante de l'intoxication digitalique au point de vue de la circulation et de la paralysie musculaire ».

Bref, soit qu'on se place sur le terrain de la théorie pure, soit qu'on fasse état de faits expérimentaux indiscutables, on peut considérer que la détermination de l'activité toxique globale d'une drogue telle que la Digitale ne donne pas la mesure de l'activité thérapeutique proprement dite de cette drogue. Récemment, cependant, VANDERKLEED (¹) a essayé de répondre aux objections formulées par les divers pharmacologistes que nous avons cités. Dans son travail il s'attache à démontrer que non seulement les cobayes normaux, quels que soient leur poids, leur origine, leur sexe, etc., présentent une sensibilité constante à l'égard des toni-cardiaques, mais que, même les cobayes ayant déjà servi au dosage des sérums, réagissent encore avec assez de constance à ces substances pour pouvoir être utilisés aux mêmes fins que les cobayes normaux. Les écarts observés, aussi bien pour les uns que pour les autres, ne dépasseraient pas 5 p. 100, c'est-à-dire que sur 100 cobayes recevant des doses croissant par dixièmes, 5 au plus mourront après injection d'une dose inférieure à la dose minima déterminée dans la première série d'expériences ou se rétabliront après injection d'une dose supérieure ».

Voilà qui est parfait, et l'on s'attend, après cette entrée en matière et sur la foi même du titre de la communication, à trouver au moins dans le travail de VANDERKLEED des expériences relatives à la détermination de l'activité toxique des toni-cardiaques en général et notamment de la Digitale Or, on ne trouve rien de semblable. VANDERKLEED « se propose bien de mettre en évidence les diverses actions que la saison, la température, la nourriture, le poids, le sexe peuvent exercer sur la sensibilité des cobayes pour les poisons du groupe digitalique », mais il se borne à expérimenter... avec l'ouabaïne. Encore se borne-t-il à établir que la dose mortelle minima de cette substance varie entre 0,00005 et 0,0000525, suivant qu'il s'agit de la catégorie des cobayes femelles de grande taille (260 à 350 gr.) ou des autres catégories de cobayes : mâles de petite taille (140 à 210 gr.), mâles de grande taille (270 à 410 gr.). femelles de petite taille (160 à 210 gr.). Notons encore en passant que VANDERKLEED ne donne dans son travail aucune indication sur le temps qu'il faut à ces doses léthales minima pour amener la mort des différents animaux. Or il est bien vraisemblable que la mort ne se produit pas rigoureusement dans le même temps chez tous les animaux en

---

(1) E. VANDERKLEED. Variations de la sensibilité des cobayes pour les poisons du groupe des toni-cardiaques. *Amer. Journal of Pharmacy*, 1912, 14, 24. (D'après *Nouveaux remèdes*, 8 août 1912).

expérience, et s'il y a à ce point de vue une différence entre les divers animaux, il serait tout de même intéressant de savoir si cette différence est seulement de quelques minutes ou si elle peut-être de plusieurs heures.

Bref, il ne nous apparaît pas que les expériences entreprises par VANDERKLEED et rapportées dans son dernier travail soient de nature à imposer la conviction relativement à la supériorité du cobaye en ce qui concerne la constance de sensibilité à l'égard des toni-cardiaques. Nous ne saurions trop redire, en effet, qu'il ne s'agit pas, en l'espèce, de démontrer la sensibilité plus ou moins constante de tel ou tel animal à l'action de tel ou tel glucoside pur et cristallisé, mais qu'il s'agit de démontrer :

1° Que cette constance de sensibilité s'exerce encore à l'égard de l'action de telle ou telle drogue végétale renfermant, sous une forme que nous ne connaissons pas, et dans des proportions relatives que nous ne connaissons pas davantage, plusieurs glucosides dont les actions physiologiques ne sont pas toujours de même ordre ni de même intensité.

2° Que, si même la constance de sensibilité des animaux à l'égard de ces drogues est un fait réel, la valeur thérapeutique de ces drogues peut être déduite de leur activité toxique.

VANDERKLEED, même dans son dernier travail, n'a dans aucune mesure établi ces deux faits essentiels. Aussi bien, il faut reconnaître que s'il doit être relativement facile de prouver expérimentalement la réalité ou la non exactitude du premier point, il est évidemment beaucoup plus difficile de faire rigoureusement la preuve du second point, qui serait cependant, en l'espèce, de beaucoup, le plus important.

Nous avons au moins voulu essayer de rechercher si le cobaye présente dans sa réaction à l'égard de la digitale proprement dite une constance de sensibilité analogue à celle que VANDERKLEED a établie à l'égard de l'ouabaïne. Dans ce but nous nous sommes servi, comme préparation d'épreuve, de l'infusion de Digitale à 10 %. Voici comment nous préparons cette infusion. Nous pesons 10 gr. de la poudre à essayer que nous plaçons ensuite dans une capsule de porcelaine tarée. Nous versons sur cette poudre 100 gr. d'eau bouillante salée à 8,5 ‰ ; nous agitons rapidement avec une baguette de verre de manière à imprégner uniformément la poudre de liquide, nous recouvrons d'une plaque de verre et laissons infuser pendant 1/2 heure à la température du laboratoire. Au bout de ce temps nous agitons de nouveau avec la baguette de verre et jetons la mixture sur un filtre à plis placé au dessus d'une éprouvette. Contrairement à ce que font dans des cas analogues d'autres expérimentateurs, nous ne ramenons pas à 100 cc par addition d'eau salée le volume du liquide passé au travers du filtre. Cette dernière manière, en effet, ne

fournit pas le moins du monde un infusé à 10 %. L'infusé à 10 % est représenté par le liquide qui passe spontanément au travers du filtre. C'est là une notion banale et point n'est besoin d'y insister.

Expériences sur le Cobaye. — Ainsi que nous l'avons dit précédemment, nous nous sommes d'abord proposé de rechercher si la constance de sensibilité constatée par VANDERKLEED chez le cobaye à l'égard de l'ouabaïne existe aussi à l'égard de la poudre de digitale. Nous avons d'abord fait quelques expériences préliminaires en vue de rechercher la dose d'infusion à 10 % de poudre de digitale capable de tuer 100 gr. de cobaye en 1 heure environ. Cette recherche a été faite au moyen d'une poudre de digitale provenant d'une excellente maison de droguerie française (Maison Boulanger-Dausse et Cie), poudre vendue sous la dénomination : « Poudre de Digitale Stabilisée par le procédé PERROT-GORIS » et titrée physiologiquement (Méthode FOCKE-JOANIN). Titre physiologique de l'infusé à 10 % = 3,0. Cette poudre est un fort beau produit de couleur verte franche, d'odeur sui generis.

Nous résumons dans le tableau suivant les protocoles des expériences que nous avons entreprises dans le but de déterminer la dose d'infusion à 10 % de cette poudre mortelle pour les animaux en l'espace d'une heure environ. L'infusion était administrée par la voie intrapéritonéale.

TABLEAU I.

Animaux employés	Poids des animaux	Dose injectée	Dose par 100 gr. de poids d'animal	Résultat
Cobaye ♂	500 gr	15^{cc}	$2^{cc}.6$	Mort en 25'
Cobaye ♂	410 gr.	10^{cc}	$2^{cc}.2$	Mort en 25'
Cobaye ♂	550 gr.	$5^{cc}.5$	1^{cc}	L'animal survit
Cobaye ♀	415 gr.	5^{c}	1^{cc} 2	» »
Cobaye angora ♀	740 gr.	$7^{cc}.4$	1^{cc}	Mort dans la nuit
Cobaye ♂	630 gr.	10^{cc}	1^{cc} 75	Mort en $1^{h}25'$
Cobaye ♂	530 gr.	$8^{cc}.5$	1^{cc} 6	Mort en $1^{h}13'$
Cobaye ♀	695 gr.	$10^{cc}.5$	1^{cc} 5	Mort en 55'
Cobaye ♀	500 gr.	$7^{cc}.5$	$1^{cc}.5$	Mort en 61'
Cobaye ♀	500 gr.	$7^{cc}.5$	$1^{cc}.5$	Mort en 64'

Les chiffres de ce tableau montrent que pour provoquer la mort des cobayes dans un temps voisin de 1 heure, il a fallu employer des doses de notre infusion voisines de 1cc5 par 100 gr. de cobaye. Ces expériences permettraient donc, semble-t-il au premier abord, d'étendre à la digitale les faits observés par VANDERKLEED en ce qui concerne l'ouabaïne, autrement dit d'admettre que la sensibilité des cobayes à la digitale est assez constante pour que l'on puisse considérer cet animal comme parfaitement approprié à la détermination de l'activité d'une digitale.

Toutefois une pareille conclusion serait prématurée. Sans doute, dans les expériences que nous venons de rapporter, les cobayes ont réagi d'une manière à peu près uniforme à l'injection d'une dose déterminée de l'infusion de notre poudre de digitale; mais pour que cette uniformité de réaction puisse être invoquée en faveur de la méthode du cobaye pour la détermination de la valeur d'une digitale, il faudrait établir :

1° Que la mort de l'animal est le résultat de l'action toxi-cardiaque de la drogue;

2° Que les cobayes réagissent différemment à l'action de poudres de digitale de valeur thérapeutique différente.

Or, en ce qui concerne le premier point, nous devons faire observer que chez les cobayes en expérience, la mort ne survenait pas par arrêt primitif du cœur, mais bien par arrêt de la respiration; de telle sorte que le temps écoulé entre l'injection de la substance et la mort de l'animal ne saurait être considéré comme mesurant l'action spéciale de la drogue sur le cœur, mais seulement son activité toxique proprement dite. A ce point de vue, nos expériences ne font que confirmer les observations faites par d'autres pharmacologistes déjà cités : Edmunds et Hale, Cushny, Yernaux Nestor, etc.

Mais abstraction faite de cette particularité, cependant importante, il restait encore à établir que les cobayes réagissent de façon très différente à l'administration de poudres de digitales elles-mêmes très différentes au point de vue de leur origine, de leur conservation, de leur ancienneté, très différentes par conséquent les unes des autres ou point de vue de leur valeur thérapeutiqne proprement dite.

Nous avons donc entrepris des déterminations à l'aide de deux autres poudres de digitale : l'une provenant encore d'une excellente maison de droguerie française (la Pharmacie Centrale de France), l'autre prélevée sur un très vieil échantillon de collection d'un de nos hôpitaux et que nous désignerons sous le nom de poudre H. La première de ces poudres, que nous désignerons sous le nom de poudre PC, était évidemment une poudre de préparation récente, provenant d'une digitale de belle qualité,

et qui ne devait guère en somme différer de la poudre employée dans nos premières expériences que par ce fait, qu'au lieu d'avoir été obtenue par stabilisation suivant le procédé PERROT et GORIS, elle avait été obtenue par le moyen classique habituel.

La poudre H. provenait d'un échantillon de collection qui n'avait pas été renouvelé depuis au mois 25 ans. C'était une poudre de coloration brunâtre et dépourvue de tout odeur sui generis. Il est évident que si, comme on l'admet et comme on l'admet sans doute avec raison, la poudre de digitale s'altère assez rapidement sous l'influence du temps, cet échantillon, conservé depuis de longues années et sans aucune précaution spéciale, ne devait avoir qu'une valeur thérapeutique médiocre ou nulle.

Il était donc intéressant de voir comment les cobayes réagiraient à l'action de ces deux dernières poudres et notamment à l'action de la dernière. Or, l'expérience a démontré que la dose léthale de ces deux poudres oscillait encore autour de 1^{cc} 5 de l'infusion à 10 % pour 100 gr. de cobaye. En ce qui concerne la poudre H cependant, c'est-à-dire la poudre très ancienne, on a pu noter que la survie était généralement plus longue avec l'injection de cette poudre qu'avec l'injection de la poudre PC. C'est ainsi que plusieurs animaux injectés dans l'après-midi, au lieu de succomber dans l'espace de 1^{h} à 1^{h} 1/2, n'ont succombé que dans la nuit. Il y a là évidemment une différence à retenir, une différence qui vient à l'appui d'une diminution de l'activité toxique de la poudre de Digitale sous l'influence du temps; mais, outre que, dans nos expériences, cette différence n'a pas été constante, elle ne saurait, on le conçoit, dans aucune mesure, être prise pour base d'une évaluation de la valeur thérapeutique réelle et comparée des diverses poudres de Digitale expérimentées. La méthode dite du cobaye ne saurait donc être considérée comme une méthode de titrage physiologique proprement dit des toni-cardiaques en général et de la Digitale en particulier.

B. — Procédés fondés sur l'observation des effets des toni-cardiaques sur le cœur des animaux à sang chaud.

Puisque, comme on devait s'y attendre, la détermination de la toxicité globale d'une drogue du groupe des toni-cardiaques ne peut fournir aucun renseignement précis sur l'activité thérapeutique réelle de cette drogue, on devait se demander si l'action très spéciale que ces drogues exercent sur l'appareil cardio-vasculaire ne permettrait pas d'apprécier plus exactement leur valeur thérapeutique.

A priori deux procédés apparaissent comme de nature à permettre une semblable étude : c'est, d'une part, l'observation des modifications

de pression et des modifications du rythme cardiaque chez le chien sous l'influence de ces drogues, et c'est, d'autre part, l'observation de leur action cardio-tonique sur le cœur isolé du lapin perfusé, suivant la méthode de LANGERDOFF et au moyen de l'appareil de PACHON. Ces deux méthodes, il est vrai, présentent *a priori* un inconvénient d'ordre pratique. D'une part, elles comportent une technique beaucoup plus compliquée que celle de la méthode du cobaye dont nous avons déjà parlé ou que celle de la méthode de la grenouille dont nous parlerons plus loin; d'autre part, elles exigent l'emploi d'animaux d'un prix beaucoup plus élevé. Mais pour importantes que soient ces considérations au point de vue pratique, elles sont d'ordre extra-scientifique et il n'y aurait pas lieu de s'y arrêter s'il était établi que ces méthodes permettent la solution du problème physio-thérapeutique qu'il s'agit de résoudre.

A. *Méthode du Chien.* — Le chien réagit généralement bien à l'action des toni-cardiaques et, quel que soit le glucoside ou la drogue toni-cardiaque qu'on lui administre par la voie intraveineuse, on constate toujours une élévation de pression et, plus tardivement, un certain ralentissement du rythme cardiaque. Toutefois, toutes choses égales d'ailleurs, l'intensité de ces modifications cardio-vasculaires est des plus variables et il n'y a aucune relation étroite entre le poids de l'animal, la quantité de toni-cardiaque administrée et la précocité, l'intensité ou la durée des modifications cardio-vasculaires. Et ici encore, d'ailleurs, c'est par un arrêt de la respiration que se produit la mort de l'animal, alors que le cœur continue encore à battre.

L'emploi du chien comme animal d'expérience ne permet donc dans aucune mesure la détermination quantitative des toni-cardiaques : elle ne peut pas servir à l'appréciation précise de la valeur thérapeutique des drogues de ce groupe.

B. *Méthode du Lapin.* — Nous venons de voir que ni la méthode du cobaye, fondée sur la toxicité globale des toni-cardiaques pour ces animaux, ni la méthode du chien, qui prendrait comme base les modifications apportées chez cet animal sur la pression et le rythme cardiaque, ne pouvaient être considérées comme propres à la détermination de la valeur thérapeutique des drogues de ce groupe.

Il est évident que l'insuffisance de cette dernière méthode tient aux influences perturbatrices que peuvent exercer sur la marche des phénomènes des facteurs individuels tels que la pression artérielle initiale, la vitesse de circulation du sang, la sensibilité du système nerveux central, éminemment variables d'un animal à l'autre, même dans la même espèce. S'il en est réellement ainsi, on peut se demander si en soustrayant le cœur proprement dit à l'influence de ces divers facteurs, si en dégageant cet organe de ses connexions anatomiques ou fonctionnelles avec le reste du territoire organique, on ne pourrait pas simplifier le problème en le

ramenant à l'étude d'une action étroitement définie. Le problème, en effet, dans ce cas, ne comporterait plus que deux facteurs : le médicament et le cœur isolé.

L'isolement du cœur de certains mammifères et sa perfusion artificielle est une opération aujourd'hui courante en physiologie et qui est devenue particulièrement facile depuis que les physiologistes ont à leur disposition l'appareil si ingénieux de PACHON qui permet de faire circuler à travers le cœur une solution médicamenteuse à un degré de dilution bien déterminé, à une température et à une pression que l'on peut rigoureusement régler, conditions particulièrement importantes et qu'on ne peut pas réaliser sur l'animal entier. Dès 1907, d'ailleurs, PACHON et BUSQUET (1) ont utilisé cette méthode pour la mesure quantitative de la grandeur d'action cardiaque des sels de potassium. Plus récemment BUSQUET (2) a examiné à l'aide de cette méthode des poudres de Digitale de provenances diverses.

Il préparait des infusions à 10 % avec les divers échantillons et il cherchait quelle quantité de liqueur digitalique il fallait ajouter à la solution de RINGER-LOCKE pour obtenir le seuil de l'effet cardio-tonique. Il a trouvé « qu'avec les poudres les plus actives il suffisait de 5cc d'infusion (par litre de solution de RINGER-LOCKE), et qu'avec d'autres la dose nécessaire variait entre 10 et 20cc. Enfin certaines poudres très altérées se montraient dénuées de toute influence tonique, quelle que fût la dose employée ».

Ces expériences établissent donc bien, ainsi que le dit l'auteur, que non seulement la toxicité, mais aussi l'action cardio-tonique des diverses Digitales actuellement sur le marché présentent une extrême variabilité. C'est là, en effet, un fait incontestable et que la clinique avait observé bien avant que les pharmacologistes aient cherché à en faire la preuve physiologique. Mais en l'espèce, ce qu'il s'agit de démontrer, ce n'est pas le fait de la variabilité d'action des diverses poudres de Digitale que l'on peut rencontrer dans le commerce, c'est le fait que la méthode du cœur isolé permet de mesurer si non la valeur thérapeutique réelle d'une poudre de Digitale, du moins sa valeur thérapeutique comparée, par rapport à celle de telle ou telle autre poudre ou d'une manière plus générale, de tel autre toni-cardiaque.

Or, on peut déjà affirmer que la méthode ne permet d'établir aucune proportionnalité, c'est-à-dire aucune relation précise entre l'activité réelle de plusieurs préparations toni-cardiaques déterminées. On peut s'en convaincre en examinant les tracés obtenus à l'aide de cœurs isolés de lapins perfusés au moyen de solutions cardio-toniques de composition

(1) H BUSQUET et V. PACHON. *C. R. A. Sciences*, 13 mai 1907.
(2) *Paris Médical*, 2 nov. 1912.

bien définie, telles que la strophantine. Avec des solutions au 1/1000.000^e et même au 1/2000.000^e de strophantine, par exemple, on obtient parfaitement dans la généralité des cas une action toni-cardiaque manifeste, mais qui ne se différencie guère de l'action que l'on peut obtenir avec une solution à 1/100.000^e. Or, l'activité réelle de cette dernière solution est bien en définitive 10 fois plus grande que celle de la solution au 1/1 000.000^e, et cependant rien dans les résultats expérimentaux n'indique cette différence. Nous donnons ci-dessous quatre tracés respectivement obtenus avec des solutions au 1/70.000^e, au 1/100.000^e, au 1/200.000^e, au 1/1000.000^e de la même strophantine. On voit que si ces quatre tracés accusent nettement une action cardio-tonique des diverses solutions employées, ils ne permettent dans aucune mesure d'établir avec précision la différence d'activité réelle de ces solutions.

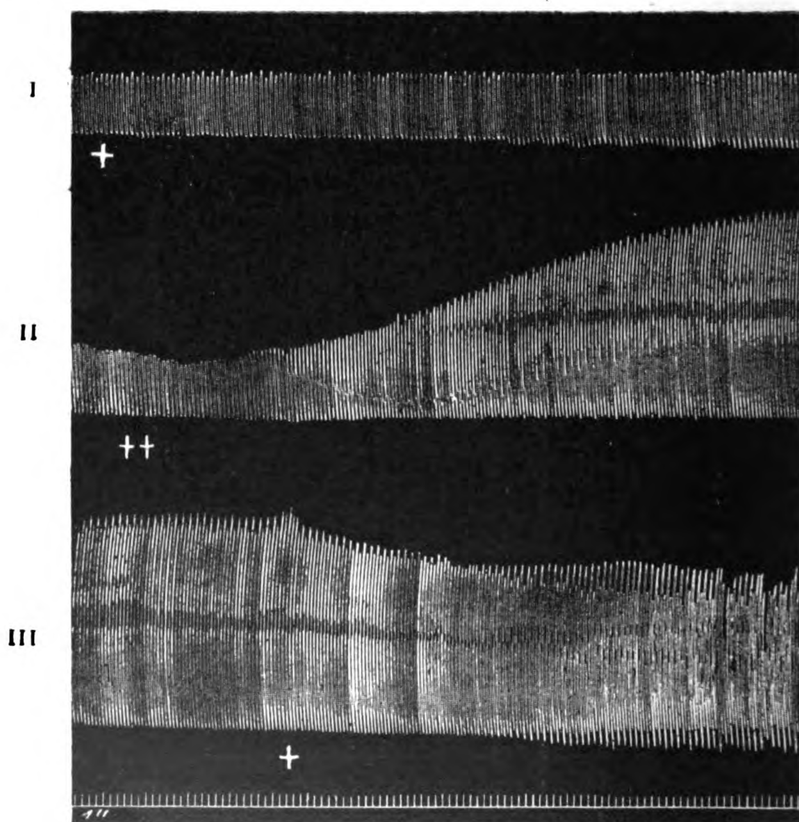


Fig. I. — *Cœur isolé de Lapin*

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke.

II. En + +, irrigation par la solution de Ringer-Locke additionnée de 1/70 000e de Strophantine de Gehe.

III. Après 8' de passage de cette dernière solution ; en +, on irrigue à nouveau le cœur à l'aide de la solution de Ringer-Locke pure.

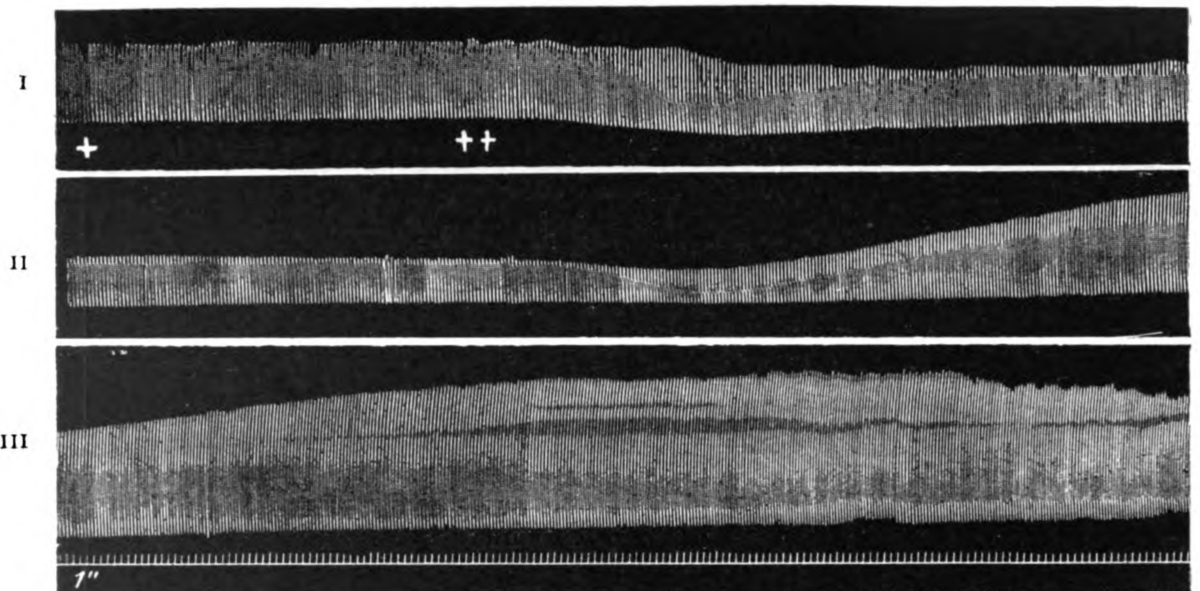


Fig. II. — *Cœur isolé de Lapin.*

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke; en + + irrigation par la solution de Ringer-Locke additionnée de 1/100.000e de Strophantine de Gehe.
II. Après 3' de passage de cette dernière solution.
III. Après 6' » » »

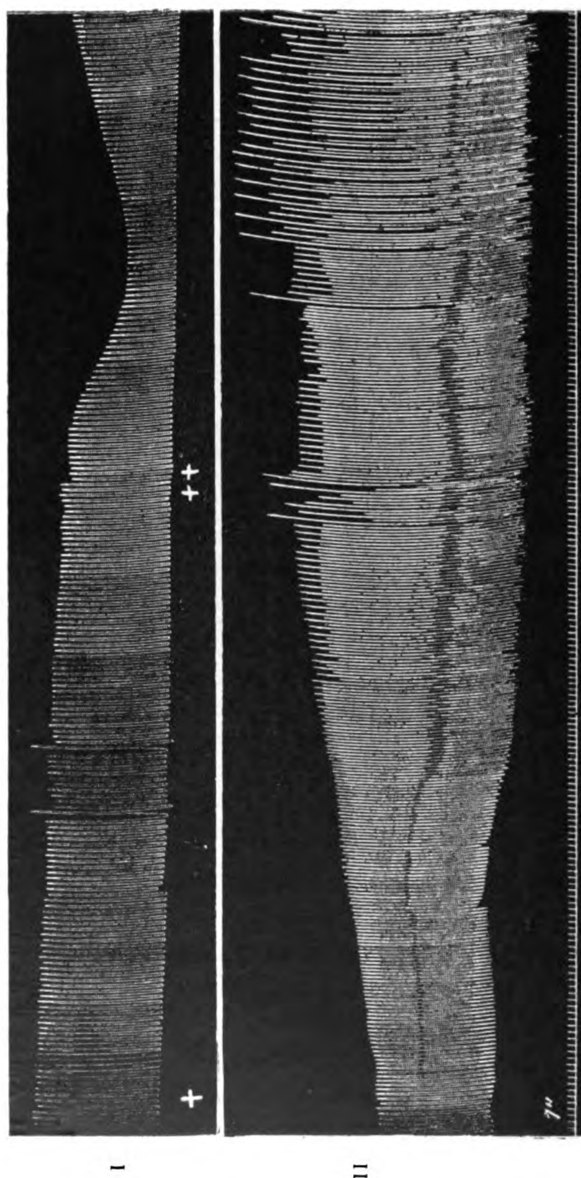
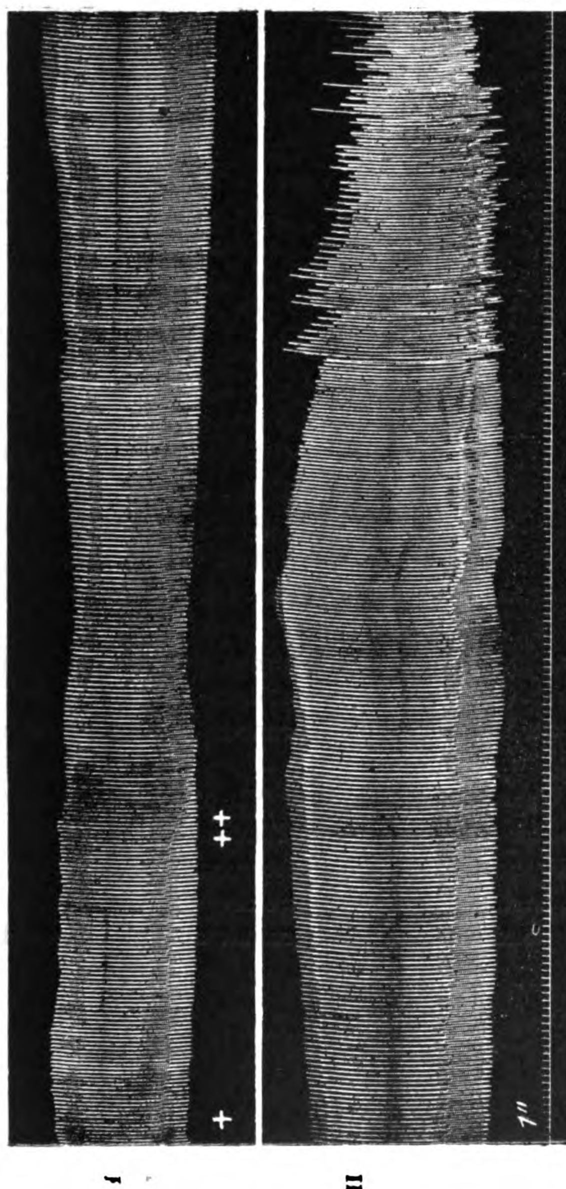


Fig. III. — *Cœur isolé de Lapin.*

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke; en ++, irrigation par la même solution additionnée de 1/200.000^{e} de Strophantine de Gehe.
II. Après 2' de passage de cette dernière solution.



I

II

Fig. IV. — *Cœur isolé de Lapin*

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke : en + + irrigation par la même solution additionnée de 1/1.000.000e de Strophantine de Gehe.
II. Après 2' de passage de cette solution.

Sooton (1) a essayé de mesurer la valeur toni-cardiaque de la poudre de Digitale en considérant le temps moyen nécessaire pour arrêter le cœur par perfusion au moyen d'une teinture à 1/200e préparée avec la poudre à essayer; mais tous ceux qui ont eu l'occasion d'observer un grand nombre de cas d'expériences de cœurs isolés savent bien les grandes différences que, toutes choses égales d'ailleurs, présentent les cœurs de lapins au point de vue de la survie. Aussi bien, l'incertitude des résultats publiés par cet auteur est évidente et montre bien le peu de valeur de la méthode. Busquet (2) a également appliqué la méthode de perfusion du cœur isolé de lapin à la détermination de la valeur toni-cardiaque des poudres de Digitale; mais, au lieu d'opérer avec la teinture, il opère, ce qui est d'ailleurs beaucoup plus rationnel, avec l'infusion de la poudre à essayer, qu'il ajoute en quantité déterminée à la solution de Ringer-Locke. Il a employé le perfuseur Pachon. « Avec cette méthode expérimentale correcte, dit Busquet, nous avons examiné des poudres de Digitale de provenances différentes. Une infusion à 10 °/o (3) était préparée avec les divers échantillons et nous cherchions quelle quantité de liquide digitalique il fallait ajouter à la solution de Ringer-Locke pour obtenir le seuil de l'effet cardiotonique. Avec les poudres les plus actives il suffit de 5^{cc} d'infusion (par litre de liquide); avec d'autres la dose nécessaire varie entre 10 et 20^{cc}. Enfin certaines poudres très altérées se montrent dénuées de toute influence tonique, quelle que soit la dose employée. »

Nous avons voulu nous même soumettre au contrôle de la méthode du cœur isolé un certain nombre d'échantillons de poudres de Digitale diffèrent les unes des autres soit par leur mode de préparation, soit par leur ancienneté.

Voici d'abord deux tracés (Fig. V et VI) obtenus avec une même poudre de Digitale stabilisée vendue avec l'indication V = 3. On voit que dans un cas (Fig. V), on a obtenu avec cette poudre une action cardiotonique manifeste, tandis que dans un autre cas (Fig VI), avec la même dose de la même poudre, il ne s'est produit aucune espèce d'action cardio-tonique.

---

(1) *British Medical Journal*, 1908, vol. I

(2) *Paris Medical*, 2 novembre 1912.

(3) Dans le mémoire de Busquet, il est parle de l'infusion à 1 °/o; mais c'est là le résultat d'une erreur typographique (communication orale de l'auteur).

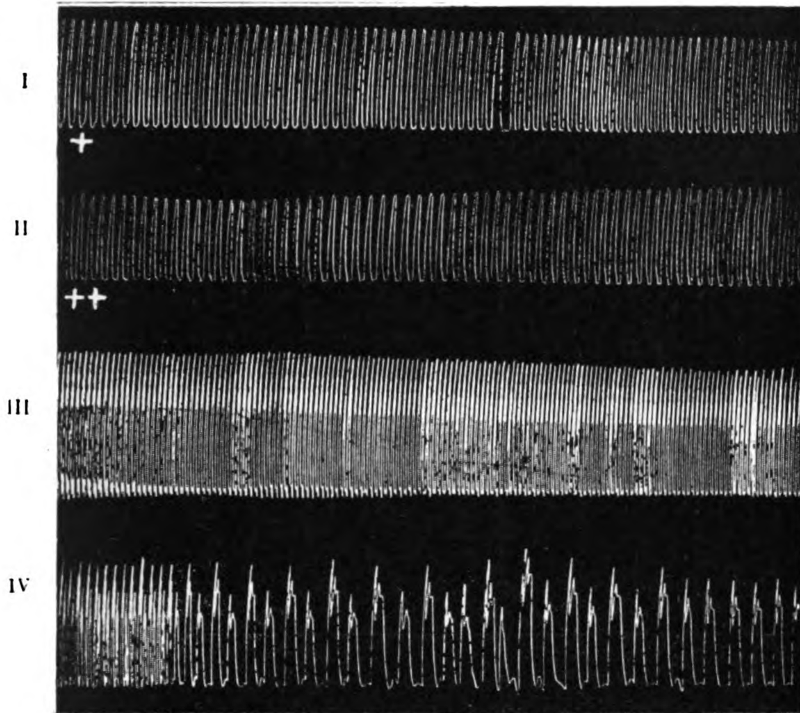


Fig. V. — *Cœur isolé de Lapin.*

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke.

II. En + +, irrigation par la même solution additionnée de 5[cc] p. 1000 d'infusion à 10 °/₀ d'une poudre de Digitale stabilisée de valeur V = 3.

III. Après 9' de passage de la même solution.

IV. Après 15' de passage de la même solution ; une partie du tracé a été pris à grande vitesse pour permettre de mieux distinguer la phase de bigéminisme.

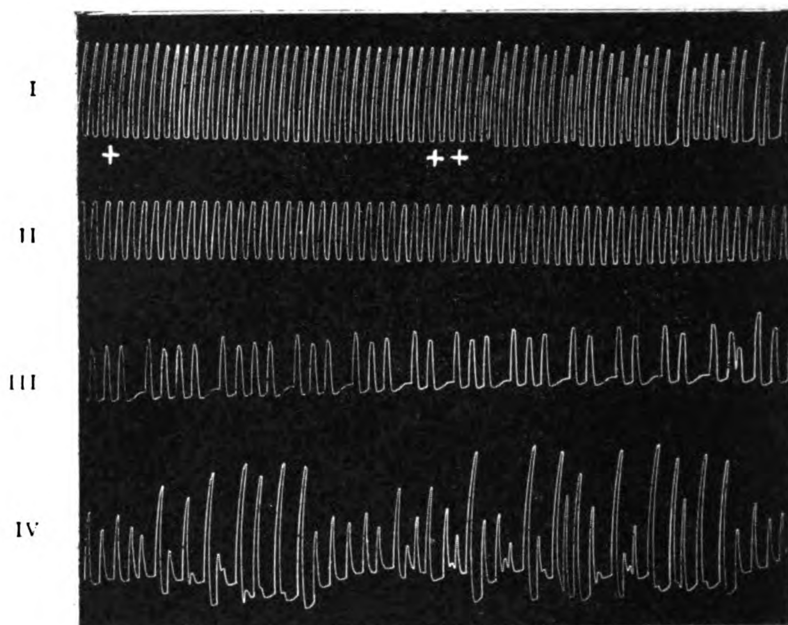


Fig VI. — *Cœur isolé de Lapin.*

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke ; en + +, irrigation par la même solution additionnée de 5^{cc} p. 1000 d'infusion à 10 % de poudre de Digitale stabilisée de valeur V = 3.

II. Après 6' de passage de cette dernière solution.

III. Après 10' » » »

IV. Après 25' » » »

Nous avons fait avec cette même poudre un très grand nombre d'expériences, et, s'il est vrai que dans le plus grand nombre de ces expériences, nous avons constaté une action cardio-tonique nette, nous possédons cependant un certain nombre de tracés qui témoignent que, même en se plaçant rigoureusement dans les mêmes conditions expérimentales, l'action cardio-tonique peut faire défaut. Avec certains cœurs, autrement dit, on entre d'emblée dans la phase toxique : alternances, extrasystoles, bigéminisme, arythmie. Donc, le cœur de l'animal ne saurait être considéré comme un réactif toujours identique à lui-même, puisque, dans des expériences où tous les facteurs physico-chimiques demeurent constants, les résultats physiologiques qu'on parvient à objectiver ne sont pas toujours comparables.

Mais admettons pour un instant que dans toutes les expériences que nous avons faites avec la poudre de Digitale stabilisée dont il vient d'être question les résultats aient, dans tous les cas, été identiques. Serions-nous dès lors autorisés à conclure que la méthode du cœur isolé répond à son objet, c'est-à-dire permet en dernière analyse de se prononcer sur

la valeur thérapeutique d'une poudre de Digitale donnée? Evidemment non, car il faudrait encore établir que le seuil d'action de poudres de Digitale très différentes de la poudre étalon, soit par leur mode d'obtention, soit par leur ancienneté, est très différent du seuil d'action de la poudre étalon.

Or, on va voir qu'il n'en va pas ainsi. Nous avons en effet soumis au contrôle de la méthode 4 autres poudres de digitale qu'on peut considérer comme aussi différentes que possible les unes des autres, à savoir :

1° La poudre de Digitale délivrée cette année aux Hôpitaux par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris ;

2° Une poudre de Digitale délivrée par la même Pharmacie en 1904;

3° Une poudre de Digitale délivrée par la même Pharmacie il y a 25 ans au moins ;

4° Une poudre de Digitale préparée il y a 30 ans au moins.

Nous donnons ci-dessous 4 tracés obtenus avec ces différentes poudres, dans des conditions identiques à celles des expériences faites avec la poudre de Digitale stabilisée.

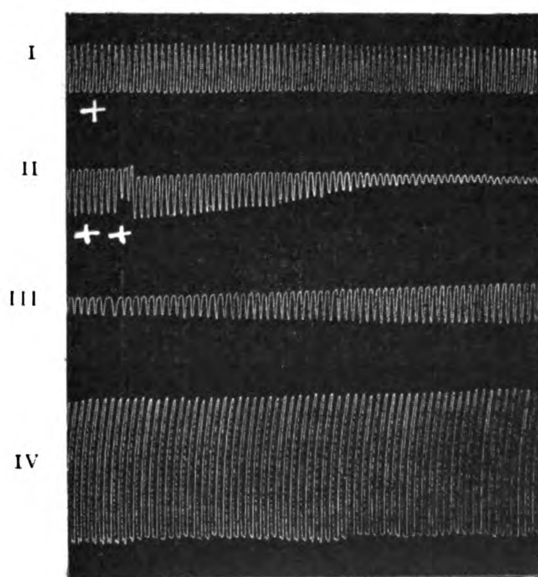


Fig VII — *Cœur isolé de Lapin.*

I En +, irrigation du cœur par la solution de Ringer-Locke

II. En ++, irrigation par la même solution additionnée de 5cc p 1000 d'infusion de la poudre de Digitale délivrée cette année par la Pharmacie centrale des Hôpitaux.

III. Suite du tracé II.

IV. Après 6' de passage.

I

II

III

IV

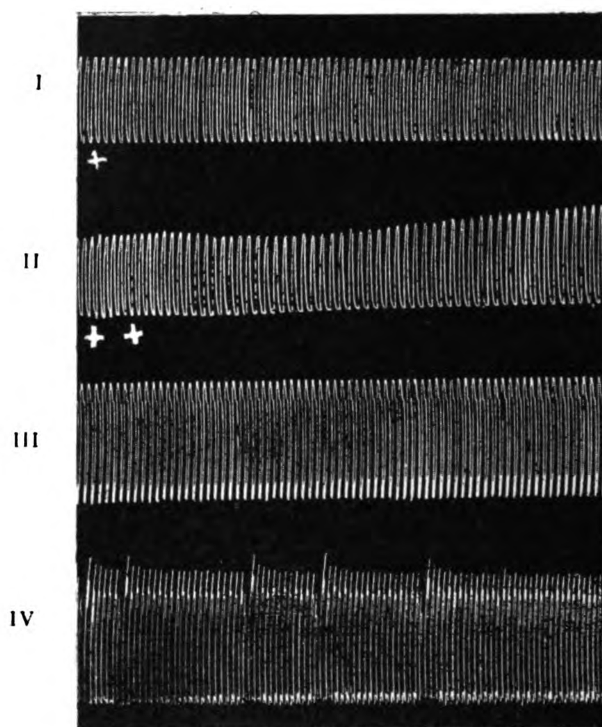


Fig. VIII. — *Cœur isolé de Lapin.*

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke.

II. En + +, irrigation par la même solution additionnée de 5cc p. 1000 d'infusion d'une poudre de Digitale délivrée par la Pharmacie centrale des Hôpitaux en 1904.

III. Après 6' de passage de cette même solution.

IV. Après 15' » » »

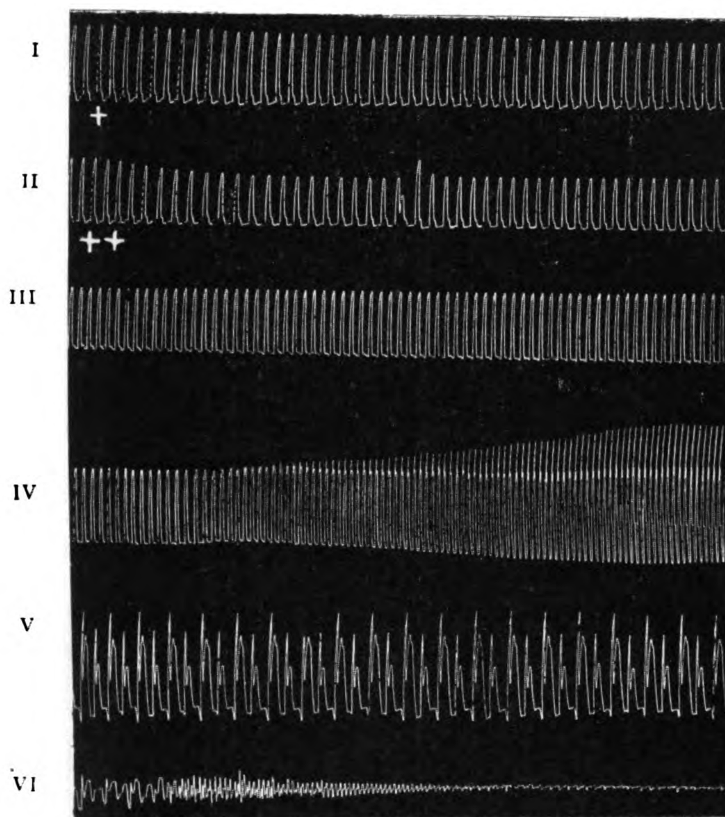


Fig. IX. — *Cœur isolé de Lapin.*

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke.

II. En + +, irrigation par la même solution additionnée de 5^{cc} p. 1000 d'infusion à 10 °/o d'une poudre de Digitale délivrée par la Pharmacie centrale des Hôpitaux, il y a 25 ans au moins.

III. Après 2' de passage de cette même solution.

IV. Après 5' » » »

V. Après 11' » » »

VI. Après 15' » » »

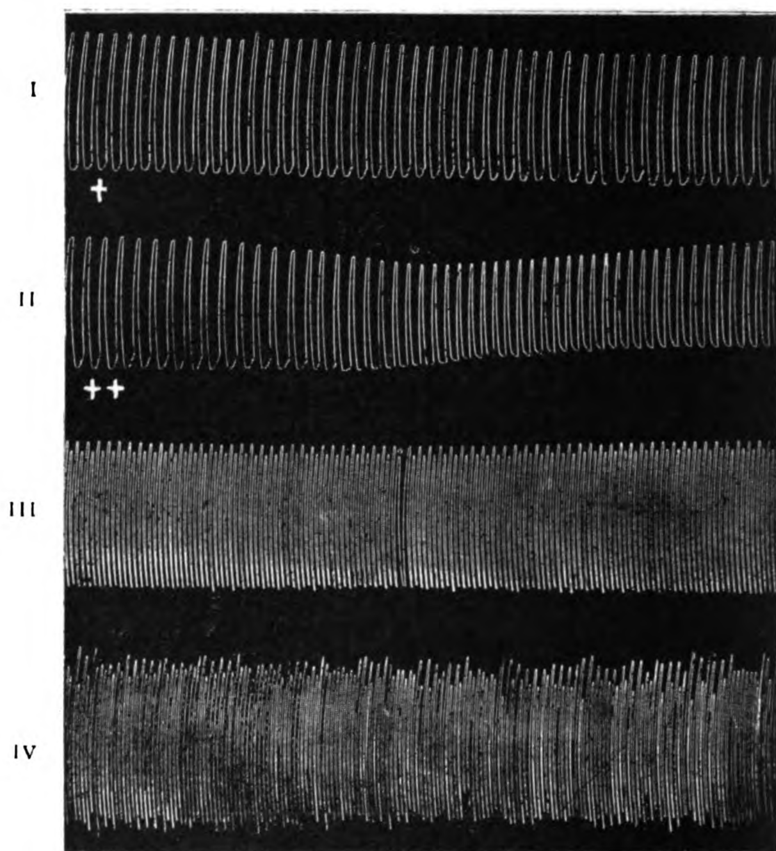


Fig. X. — *Cœur isolé de Lapin*

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke
II En + +, irrigation par la même solution additionnée de 5cc p 1000 d'infusion d'une poudre de Digitale datant de 30 ans au moins
III Après 5' de passage de cette même solution.
IV. Après 11' » » »

On voit qu'avec toutes ces poudres on a obtenu un effet cardiotonique manifeste; de plus, si l'on examine le tracé de la Fig. IX, qui se rapporte à une poudre de Digitale datant de 25 ans au moins, et dans lequel on a enregistré l'action digitalique jusqu'à la période extrême, c'est-à-dire jusqu'à la mort du cœur, on y retrouve toutes les phases caractéristiques de l'action cardiaque de la digitale. Ces expériences nous paraissent fort suggestives, car elles aboutissent en définitive à un dilemme qui est le suivant :

Ou bien, et contrairement à l'opinion couramment admise jusqu'ici par les pharmacologistes et les cliniciens, les poudres de Digitale ne

s'altèrent pas en vieillissant ; ou bien ces poudres subissent vraiment des altérations plus ou moins profondes, ne conservent pas intégralement leurs propriétés thérapeutiques, et alors la méthode du cœur isolé de lapin n'est pas une méthode de contrôle assez délicate pour permettre de faire la preuve de la diminution d'activité qu'elles ont subie. Autrement dit, de deux choses l'une : ou les vieilles poudres que nous avons examinées ont une activité comparable à celle de l'excellent produit vendu sous le nom de poudre de Digitale stabilisée, ou elles lui sont inférieures, et alors la méthode du cœur isolé ne fournit pas d'indications précises et peut exposer à mettre sur le même rang des produits très différents les uns des autres.

Jusqu'à plus ample informé je penche vers cette dernière hypothèse ; toutefois, seule, l'expérimentation clinique permettrait de se prononcer avec certitude en faveur de l'une ou de l'autre et je me propose de soumettre au contrôle clinique les vieilles poudres dont il vient d'être question.

c. – **Procédés fondés sur l'observation des effets des toni-cardiaques sur le cœur des animaux à sang froid.**

Plusieurs méthodes ont été proposées pour la détermination de l'activité des toni-cardiaques par l'observation des effets produits par ces médicaments sur le cœur des animaux à sang froid. Pour des raisons faciles à comprendre, c'est toujours la grenouille qui est ici employée comme animal d'expérience. Si, en effet, après avoir mis à nu le cœur d'une grenouille, on injecte à cet animal, dans un sac lymphatique, une dose convenable d'une substance toni-cardiaque, on ne tarde pas à observer que le cœur présente des troubles du rythme normal, troubles qui vont en s'accentuant jusqu'à ce qu'enfin le cœur s'arrête définitivement en systole. Il est évident que l'on peut admettre que la rapidité avec laquelle surviennent, soit les troubles du rythme, soit l'arrêt systolique lui-même, dépendent, en principe, de plusieurs facteurs, à savoir :

1° De la nature et de la dose de la subtance injectée.

2° De l'espèce et du sexe de la grenouille mise en expérience.

3° Du poids de l'animal.

4° De quelques conditions extrinsèques telles que la concentration de la solution injectée et la température ambiante au moment de l'expérience.

De fait, toutes les méthodes qui ont été proposées pour la détermination de l'activité des toni-cardiaques à l'aide de la grenouille sont bien fondées sur ce principe de proportionnalité entre la dose de la substance agissante et le temps au bout duquel se montrent soit les troubles du

rythme, soit la mort proprement dite du cœur. Mais tandis que quelques physiologistes ont considéré que cette proportionnalité ne pouvait être que relative — parce que subordonnée à des conditions d'individualité qu'il est impossible de prévoir ou d'apprécier rigoureusement — et ont, dès lors, proposé des méthodes suffisamment élastiques pour que soit sinon annihilée, du moins réduite au minimum l'importance des conditions individuelles, d'autres, et notamment FOCKE, ont considéré comme devant être rigoureusement exact le principe de proportionnalité entre l'activité de la substance et les autres facteurs qui peuvent théoriquement intervenir dans la question. Ce raisonnement les a conduits à établir une formule d'une rigueur toute mathématique et à proposer une méthode qui aboutit en définitive à la solution expérimentale d'une équation dont tous les termes sont étroitement subordonnés les uns aux autres.

Un pareil raisonnement appliqué à la détermination d'un phénomène essentiellement biologique apparait déjà, *a priori*, comme peu conforme aux faits si souvent constatés par tous les biologistes et relatifs aux variations individuelles, même dans l'espèce. Aussi bien de très nombreuses recherches, dont nous rappellerons les principales, ont déjà montré le peu de certitude de la méthode de FOCKE, et nous exposerons nous-même plus loin des expériences personnelles qui confirment de tous points les critiques qui lui ont été adressées. Mais avant d'entrer dans le détail de ces expériences, nous devons d'abord, après avoir rappelé le principe de la méthode de FOCKE, faire connaître les conditions dans lesquelles il convient de se placer ainsi que la technique qu'il convient d'observer pour faire une application rigoureuse de cette méthode.

Méthode de Focke. — Nous avons déjà dit que, considérant comme exact le principe de proportionnalité entre l'activité de la substance et les autres facteurs qui peuvent théoriquement intervenir dans l'expérimentation, FOCKE avait proposé pour la détermination de la valeur des toni-cardiaques une méthode qui aboutissait à la solution expérimentale d'une équation dont tous les termes étaient étroitement subordonnés les uns aux autres. FOCKE exprime, en effet, la valeur d'une poudre de digitale par la formule $V = \frac{P}{d.t.}$ dans laquelle P est le poids en grammes de la grenouille, d la dose en cent. cub. de l'infusion injectée et t le nombre de minutes qui s'écoulent entre le moment de l'injection et celui où se produit l'arrêt systolique du cœur. Autrement dit, d'après FOCKE, la valeur de la poudre de Digitale essayée serait directement proportionnelle au poids de l'animal et inversement proportionnelle à la dose injectée et au temps nécessaire à la production de l'arrêt du cœur.

L'application de la méthode comporte, d'après FOCKE, l'observation

de règles ou de précautions particulières. C'est d'abord le choix de l'animal. Focke recommande l'emploi de la grenouille rousse (Rana Temporaria) qui réagit plus facilement et plus régulièrement à l'action des toni-cardiaques que R. Esculenta.

En ce qui concerne l'infusion à injecter, Focke préconise une infusion de poudre sèche qu'il qualifie d'infusion à 10 °/₀ et qu'il obtient en chauffant à l'ébullition 24 cm^3 d'eau additionnés de VIII gouttes de solution de carbonate de soude à 5 °/₀, versant le liquide bouillant sur 2 grs de poudre de feuilles et laissant en contact pendant 1/2 heure dans un vase couvert; l'infusion est ensuite passée à travers un linge fin et le magma restant sur le linge fortement exprimé. Dans le cas où la quantité de filtrat obtenu n'est pas de 20^{cc}, on complète avec de l'eau jusqu'à ce volume. D'après Focke, l'infusion ne doit pas être filtrée à travers un filtre en papier parce qu' « une partie variable des substances colloïdes est retenue par un bon papier à filtre ».

E. Weiss [1] a très justement fait observer que la désignation « infusion à 10 °/₀ » appliquée par Focke à l'infusion préparée ainsi qu'il vient d'être dit est inexacte. Si, en effet, dit-il, on prend 2 grs. de feuilles et 24^{cc} d'eau, chaque cent. cub. renferme la partie soluble de $\frac{2}{24}$ = 0 gr.083 de feuilles. L'infusion sera dès lors, si l'on s'en tient à la relation pourcentale entre la poudre et le véhicule, 8,3 °/₀. Dès lors, qu'on filtre un, deux ou vingt cc., chaque cc devra être désigné comme étant à 8,3 °/₀ et l'on ne comprend pas pourquoi Focke attache de l'importance à obtenir exactement 20^{cc} et cherche à atteindre le résultat par addition d'eau. Par le fait de ce supplément d'eau l'infusion ne peut être que plus faible encore que 8,3 °/₀.

Cette observation de E. Weiss est parfaitement juste; toutefois ce n'est point, à vrai dire, cette inexactitude de dénomination qui peut entâcher le principe de la méthode de Focke. Il s'agit là, en effet, d'une condition expérimentale purement conventionnelle dont l'influence est toute extrinsèque. Que l'on emploie une infusion à 8,3 °/₀ ou une infusion exactement titrée à 10 °/₀, cela importe peu, et il suffit à chacun de définir le mode de préparation de l'infusion employée dans ses propres expériences pour demeurer en règle avec la méthode.

La plupart des auteurs qui se sont occupés de la méthode de Focke ont particulièrement insisté sur l'importance du poids des grenouilles dans ces expériences A la vérité, si l'on admet comme exact et légitime le principe sur lequel repose la méthode de Focke, on doit convenir qu'il n'y a pas lieu non plus de se préoccuper du poids de l'animal; puisque

(1) Das Oesterreichische Sanitätswesen, Beilage zu n° 22, 30 mai 1912.

les autres facteurs de l'équation de FOCKE variant en raison inverse de ce poids, la valeur de V doit demeurer indépendante de la valeur respective des différents facteurs. Si, en effet, dans l'équation $V = \frac{P}{dt}$, l'un des facteurs étant pris comme constante, un second facteur vient à varier, le troisième facteur devra varier en proportion inverse et la valeur de V ne devra pas changer. Ce raisonnement apparaît d'ailleurs comme parfaitement conforme aux conceptions mêmes de l'auteur de la méthode, puisque FOCKE, dans ses expériences, donne toujours à d une valeur constante en faisant ce facteur égal à $\frac{P}{40}$, c'est-à-dire en injectant à l'animal un poids d'infusion égal à $\frac{1}{40}$ de son poids. Cette manière de faire simplifie d'ailleurs la formule. Si, en effet, dans l'équation $V = \frac{P}{d\,t}$ on fait $d = \frac{1}{40}$ de P, l'équation précédente devient $V = \frac{P}{\frac{P.\,t}{40}} = \frac{40}{t}$.

Ce que nous venons de dire de l'indifférence théorique de la valeur de P. (toujours en admettant comme exact le principe de la méthode de FOCKE), pourrait également s'appliquer au facteur t. Cependant FOCKE. dans la détermination de la valeur d'une Digitale, ne retient que les expériences dans lesquelles l'arrêt systolique se produit entre 7 et 16 minutes ! Les grenouilles qui réagissent en un temps plus court ou après un temps plus long sont considérées comme impropres aux expériences ! Il faut convenir que, considérée du point de vue de la méthode expérimentale proprement dite, une méthode, qui consiste à ne tenir pour valables que les expériences qui aboutissent à peu près au résultat désiré, offre un singulier caractère! Aussi bien, la plupart des pharmacologistes qui se sont occupés de la question vraiment importante et intéressante en soi du Titrage physiologique des médicaments n'ont pas manqué d'être frappés de cette étrange particularité de la méthode de FOCKE, et tous ceux qui ont essayé, néanmoins, de l'utiliser, en ont en somme constaté le caractère purement fantaisiste. Sans entrer ici dans le détail des travaux auxquels nous faisons allusion, nous rappellerons que HALE, (1) par exemple, a calculé que l'erreur à laquelle on arrive par la méthode de FOCKE s'élève de 400 à 600 %. CHEVALIER (2), même en excluant les cas défavorables (arrêt du cœur avant 7 ou après 14 minutes), évalue l'erreur, d'après les propres tables de FOCKE à 72 %. Plus récemment, le même auteur est revenu sur cette même question (3) et il conclut :

(1) Worth Hale, Bull. n° 74, Hyg. Lab, U. S. P. H. and Mar. Hosp. Service, Washington, 1911.
(2) *Nouveaux remèdes*, 1910, p. 124.
(3) *Bull sc. Pharmacol.*, avril 1910

« En résumé, je condamne totalement la méthode de FOCKE dans ce qu'elle possède de mathématique, et ne puis admettre qu'une action toxique en fonction de la dose injectée, du poids de l'animal, et du temps qu'il met à mourir, puisse nous donner par équation un chiffre représentant la valeur d'une drogue, et cela pour des poisons cardiaques ».

Parmi les auteurs qui ont essayé et condamné la méthode de FOCKE nous citerons encore MOSCHKOWITSCH (1). W. MARTIN (2), R. WIKI (3), J. BURMANN (4) et enfin, plus récemment ED. WEIS (5). Les critiques faites par la plupart de ces auteurs sont en général toutes de même ordre et nous nous bornerons à citer l'opinion de ED. WEIS. « Je me suis efforcé un grand nombre de fois, dit-il, de titrer des feuilles de Digitale du commerce en prenant toutes les précautions indiquées par FOCKE. Ce fut, hélas! toujours en vain. J'ai d'abord opéré sur R. Esculenta. Pour obtenir la valeur 4 l'arrêt systolique aurait dû avoir lieu après environ 10'. Sur près de 50 grenouilles cela ne m'est pas arrivé une seule fois. L'arrêt exigeait le plus souvent de 50 à 120 minutes. En faisant varier la température l'insuccès était le même. J'ai alors pris la grenouille terrestre rousse (R. temporaria) employée aussi par FOCKE. Ici encore je n'ai jamais pu réussir dans un temps plus court que 17 minutes. Par conséquent, selon FOCKE, toutes les grenouilles que j'ai employées auraient dû être exclues. On devrait continuer les tentatives jusqu'à ce qu'on trouve des grenouilles ayant la complaisance (*Gefälligkeit*) de montrer l'arrêt du cœur justement après 10 minutes.

On peut dans un série d'expériences rencontrer justement 4 à 5 grenouilles qui, après 7 à 8 minutes laissent voir la réaction finale. En conséquence on estime la valeur à environ 5,2. Dans une deuxième série, avec les mêmes préparations, l'arrêt du ventricule peut avoir lieu par hasard dans l'espace de 12 à 14 minutes. La valeur serait dans ce cas notée 3,1. On voit donc que le résultat final n'est jamais sûr, mais qu'une haute valeur de V peut dépendre de la rencontre accidentelle de plusieurs grenouilles à réaction rapide. FOCKE semble avoir eu conscience de cette imperfection et, comme moyen de rectification, il conseille, dans le cas où les premiers animaux auraient réagi en 7 à 8 minutes, d'injecter aux animaux suivants, non pas $\frac{P}{40}$, mais un peu moins, de manière qu'ils réagissent en 11 à 12 minutes. De cette manière, on peut naturellement, dans certaines limites, obtenir arbitrairement toute valeur désirée. » Et l'auteur conclut : « L'objection essentielle contre la méthode de FOCKE

(1) *Arch. der Pharm.* 1903.
(2) *Pharm. Journal*, 1909 149.
(3) *Rev. Méd. de la Suisse Romanne*, 29 juin 1909.
(4) *Apot. Zeitg.*, 5 nov. 1910.
(5) *Pharm. Post*, n° 41 et 42. 23 et 25 mai 1912 et « Das österreichische Sanitätswesen ». Beilage zu n° 22, 30 mai 1912.

réside dans le caractère antiscientifique même de la méthode. On n'accordera jamais une valeur objective à une observation au terme de laquelle on élimine, comme dans la méthode de Focke, les résultats défavorables. »

On voit d'après ce qui précède qu'un très grand nombre de pharmacologistes, et non des moindres, n'ont abouti qu'à des insuccès dans leurs essais d'application de la méthode de Focke et qu'ils n'ont pu en définitive que conclure au caractère peu scientifique de la méthode. Aux résultats irréguliers obtenus par les auteurs précités nous pouvons ajouter ceux que nous avons nous même obtenus au cours d'un nombre considérable d'expériences exécutées à différentes périodes de l'année, tant sur des grenouilles vertes que sur des grenouilles rousses et à l'aide de poudres de Digitale de diverses provenances. Voici par exemple une série de déterminations faites en décembre 1911 à l'aide d'une poudre de digitale stabilisée vendue sous l'étiquette V = 4.

TABLEAU II.

Sexe et espèce de la grenouille	Poids	Dose d'infusion à 10 °/o injectée	Arrêt ventriculaire au bout de	V =
R Temporaria ♂	21 gr.	$0^{cc}.525$	19 minutes	2 1
» ♀	24 »	$0^{cc}.600$	12 »	3 3
» ♂	24 »	$0^{cc}.600$	24 »	2.1
» ♀	34 »	$0^{cc}.580$	55 »	1.3
» ♀	40 »	$1^{cc}\ 000$	28 »	1 4
» ♀	20 »	$0^{cc}.500$	11 »	3 6
» ♀	23 »	$0^{cc}.575$	13 »	3 07
» ♀	20 »	$0^{cc}.500$	12 »	3 3
» ♀	22 »	$0^{cc}\ 550$	18 »	2 2
» ♀	25 »	$0^{cc}.625$	9 »	4 45
» ♀	25 »	$0^{cc}\ 625$	28 »	0 70
» ♂	23 »	$0^{cc}\ 575$	10 »	4
» ♀	31 »	$0^{cc}\ 775$	24 »	0.60
» ♂	34 »	$0^{cc}\ 850$	35 »	0.875
» ♂	20 »	$0^{cc}.500$	65 »	0 610
» ♂	34 »	$0^{cc}.850$	88 »	0 45

De pareils résultats se passent de commentaires.

Méthode dite de Focke-Joanin. — Le Dr Joanin reconnaît avec la plupart des autres pharmacologistes que le principe énoncé par Focke et qui sert de base à sa méthode de détermination du titre physiologique de la Digitale est beaucoup trop général. « Il laisserait supposer, dit-il, que les sciences biologiques sont susceptibles de revêtir comme les sciences physico-chimiques une forme mathématique. Il y a beaucoup trop de variables dans les phénomènes de la vie pour qu'on puisse en avoir une telle conception ». [1]

Cela dit, Joanin admet toutefois que « si avec méthode on envisage dans une expérience biologique déterminée les variables, et si on ne permet à ces variables de ne passer que par certaines limites fixes et constantes, il devient possible d'accepter une formule analogue à celle de Focke. »

Dans cet ordre d'idées nous ferons tout de suite observer que si, théoriquement et même pratiquement jusqu'à un certain point, l'expérimentateur peut ramener à son gré à des limites déterminées les variables physico-chimiques (poids, dose, temps, température) qui interviennent dans la méthode de Focke, il n'est dans aucune mesure le maître des variables physiologiques intrinsèques (capacité d'absorption et de diffusion des poisons, coefficient individuel de sensibilité), des variables en un mot qui, du haut en bas de l'échelle zoologique, créent à chaque animal une individualité propre.

C'est cette individualité propre de chaque animal qui fait que la méthode de Focke-Joanin, pas plus que la méthode de Focke proprement dite, ne saurait être considérée comme une méthode ayant le caractère de rigueur et de constance que doit nécessairement comporter toute méthode, physique, chimique ou biologique, qui a pour but une opération de « titrage ». Et de fait, dans l'application de la méthode Joanin on a beau « ne permettre aux variables (physico-chimiques) de ne passer que par certaines limites, on n'en tombe pas moins dans l'erreur fondamentale de la méthode de Focke proprement dite qui consiste, ainsi que nous l'avons vu, à rayer des essais tout animal qui, suivant l'expression d'Ed. Weis, n'a pas la complaisance de présenter dans le temps souhaité, soit l'arrêt systolique, soit les troubles fonctionnels que Joanin considère comme équivalents. »

Examinons d'ailleurs d'un peu près la méthode de Joanin. En ce qui concerne la technique proprement dite, il est à peine besoin de dire qu'elle a été réglée avec toute la précision désirable par cet habile expérimentateur, et nous reconnaissons bien volontiers que si la valeur de la méthode n'était que subordonnée à l'observation d'une technique

(1) *Bulletin des travaux du Laboratoire Pharmaceutique Dausse aîné*, fascicule 2, 1912, p. 127.

logique et rigoureuse, la méthode de JOANIN serait de tous points parfaite. Malheureusement, ainsi que nous l'avons dit plus haut, les résultats sont subordonnés à d'autres facteurs dont l'opérateur le plus habile n'est pas le maître JOANIN a bien cherché à dominer non seulement les variables physico chimiques, mais aussi les variables physiologiques; or il apparait que les précautions mêmes qu'il recommande de prendre ne font que confirmer l'imperfection fondamentale de la méthode. C'est ainsi que JOANIN recommande, suivant les cas, d'augmenter ou de diminuer la dose qui doit être injectée à l'animal. « Lorsqu'on sera en présence, dit-il, d'un cœur plutôt lent, 48 pulsations à la minute par exemple, et surtout lorsque ce cœur sera bien musclé, il y aura avantage à augmenter la dose et à injecter $\frac{1}{40}$ + n, $\frac{1}{40}$ + 2n (n représente $\frac{1}{20}$ de cent. cub). Quand, au contraire, le cœur de l'animal sera accéléré, 60 pulsations à la minute et davantage, il vaudra mieux diminuer la dose et injecter 1/40-n, et parfois même 1/40-2n pour un cœur plus rapide que 60 pulsations.... Ces modifications de doses sont individuelles et concernent uniquement l'animal en expérience ».

Cela revient à dire que, si un animal est pourvu d'un cœur trop ou pas assez vigoureux pour présenter dans le temps voulu les troubles fonctionnels caractéristiques, on augmente ou on diminue la dose pour l'amener à succomber malgré lui. En effet, JOANIN dit plus loin : « Lorsqu'à la suite d'une ou deux expériences faites en observant la dose *individuelle* à chaque animal on n'obtient pas de réaction toxique cardiaque dans le *temps voulu* on sera en droit de modifier la dose normale $\frac{1}{40}$ pour *toutes les expériences* à faire dans le même essai ! »

Mais que devient alors le principe même sur lequel repose l'établissement de la formule de FOCKE ? Si dans cette formule on choisit la valeur des termes P, d et t de manière à obtenir pour V une valeur déterminée, le problème est à coup sûr résolu d'avance. Aussi bien la manière de procéder de JOANIN est en contradiction formelle avec le fait énoncé par lui-même que « les modifications de dose sont *individuelles* et concernent uniquement l'animal en observation. »

Si en effet les modifications de dose sont individuelles, on n'est pas en droit de modifier la dose normale $\frac{1}{40}$ pour toutes les expériences à faire dans le même essai ; à moins qu'on ne soit aussi en droit de supposer que les deux animaux dont on a d'avance interrogé la réactivité n'aient modifié par influence les autres animaux du même lot qu'on se propose d'employer pour les essais. En résumé, les précautions mêmes indiquées par les auteurs, les subtilités de raisonnement qu'ils sont amenés à employer pour les justifier, sont la preuve même du vice

fondamental de la méthode de Focke. De deux choses l'une : ou les conceptions qui ont servi de base à l'établissement de la méthode de Focke sont fondées ou elles ne le sont pas ; si elles sont fondées il n'y a rien à changer dans la technique primitive de Focke, du moins en ce qui concerne les facteurs d et t, et si elles sont une pure vue de l'esprit aucune modification de la technique ne pourra légitimer l'emploi systématique de la méthode.

Voici maintenant, à titre documentaire, quelques-uns des résultats obtenus par nous dans l'application simultanée de la méthode Focke et de la méthode Focke-Joanin. Au cours de ses essais nous avons, en effet, déterminé sur le même animal une première valeur v en prenant pour criterium le temps au bout duquel apparaissent les troubles fonctionnels (mouvements vermiculaires) et une deuxième valeur V en prenant pour criterium l'arrêt systolique. Le produit employé pour ces essais était une poudre de digitale stabilisée vendue sous l'étiquette V = 4.

TABLEAU III.

P	S	Puls	Doses		Temps		Valeurs calculées	
			Rapport d à P	en cm³	mv	As	v	V
20 gr	♂	60	1/40	0 50	7'	10'	5.7	4
25 "	♀	68	1/40 - 2n	0 52	7'	9'	6.08	5.2
25 "	♀	52	1/40	0.625	11'	28'	3 6	1.4
23 "	♂	60	1/40 − n	0 50	8	10'	5 75	4 6
21 "	♂	68	1/40 −− 2n	0 45	10'	19'	4 6	2 4
24 "	♀	60	1/40 − 2n	0 50	8'	12'	6	4
20 "	♀	56	1/40	0 50	7'	11'	5.7	3 6
23 "	♀	56	1/40	0 575	11'	13'	3 6	3 07
20 "	♀	48	1/40 +n	0 55	6'	12'	6 6	3 3
22 "	♂	60	1/40	0.55	8'	18'	5	2 2
31 "	♀	65	1/40 − 2n	0 85	13'	24'	2 08	1 5
34 "	♂	58	1/40	0 85	11'	35'	3 6	1 4
25 "	♀	48	1/40	0.625	6'	12'	6 6	3.3
21 "	♀	52	1/40	0 525	11'	14'	4 3	3.4
25 "	♂	64	1/40 +n	0 65	10'	19'	3 8	2.02
20 "	♀	48	1/40 +n	0 65	10'	17'	3 08	1.8

L'examen de ce tableau montre qu'en définitive, en déterminant à l'aide des méthodes précitées la valeur d'une poudre de Digitale, on obtient des chiffres qui varient du simple au triple ou même dans des proportions encore plus grandes, et cela, bien entendu, à la condition de ne tenir compte que des résultats obtenus avec les animaux qui veulent bien réagir dans un laps de temps relativement court. Il est vrai qu'avec les résultats mêmes ci-dessus mentionnés, JOANIN trouverait pour la valeur de la poudre expérimentée une valeur plus voisine de 4; mais il convient de remarquer que JOANIN exprime cette valeur non pas à l'aide de résultats individuels, mais en faisant la moyenne d'un certain nombre de ces résultats, la moyenne de 5 résultats par exemple. Il n'est pas surprenant que dans ces conditions il arrive toujours à obtenir une valeur voisine de 4, puisque la moyenne de cinq chiffres dont la grandeur va en croissant à peu près régulièrement de 2 à 6 est forcément comprise entre 4 et 5.

Or, comme avec des animaux de poids moyen, réagissant dans des temps compris entre 7' et 15', on obtient en général des valeurs comprises entre 2 et 7, on doit fatalement obtenir une valeur moyenne voisine de 4.

Ce résultat mathématique, quelque peu simpliste, peut d'ailleurs se trouver en défaut. Cela arrive quand, par hasard, on tombe sur un lot de grenouilles qui, soit pour cause de bradycardie, soit pour cause de tachycardie, soit pour toute autre cause qui n'apparait pas clairement, ne réagissent que très tardivement à l'action toxicardiaque de la digitale et qui, dès lors, ne fournissent individuellement pour V que des valeurs très faibles : 1.5, 2, 3. Alors, bien entendu, la valeur moyenne ne saurait être qu'inférieure à 4. Il est vrai qu'il suffit de ne pas tenir compte de ces expériences défectueuses pour conserver à la méthode de Focke toute sa valeur pratique et toute sa rigueur mathématique !

En résumé, nous ne saurions trop redire qu'une telle manière de faire n'est en rien justifiée et que la valeur obtenue par la méthode des moyennes est purement artificielle. Afin de bien faire saisir le caractère artificiel de cette méthode, prenons un exemple dans un autre domaine. Supposons un industriel, fabriquant 5 sortes de moteurs de force différente : 2 HP, 3 HP, 4 HP, 5 HP, 6 HP. Si on fait la moyenne de la force de cette série de moteurs on a $\frac{2+3+4+5+6}{5} = \frac{20}{5} = 4$ HP. Que dirait-on de cet industriel s'il prétendait vendre indistinctement l'un quelconque de ces moteurs sur le prix moyen du moteur 4 HP, et quel est l'acheteur qui consentirait à payer le moteur 2 HP ce prix moyen ?

On pourrait objecter aux résultats que nous avons exposés dans le tableau précédent que les écarts que nous avons constatés dans les temps de réaction proviennent de ce que nous n'avons pas su saisir exactement le moment ou apparaissent nettement les troubles fonction-

nels que JOANIN considère comme caractéristiques de l'intoxication digitalique et qu'il qualifie de mort fonctionnelle du cœur. Il est vrai que les différents stades de l'intoxication digitalique chez la grenouille n'apparaissent pas toujours avec la régularité et la netteté du schéma qui a été tracé par JOANIN et qu'on est parfois un peu hésitant pour savoir si oui ou non on doit à un instant donné considérer que la période des troubles fonctionnels est apparue Reconnaissons cependant que dans le plus grand nombre de cas il est assez facile de constater avec une précision relative le moment réel où il semble bien que l'on doit enregistrer l'apparition des troubles fonctionnels, tout au moins en prenant comme criterium l'état objectif du cœur qui, d'après JOANIN, marque la mort fonctionnelle du cœur. Il ne nous a pas semblé inutile cependant d'étudier d'un peu plus près que ne permet de le faire la méthode simplement objective la nature et la succession des troubles cardiaques chez la grenouille sous l'influence de la digitale. Nous avons donc utilisé dans ce but la méthode graphique, et c'est aux fins de cette étude que nous avons imaginé la cardiographe à traction et à inscription horizontale que nous avons présenté à la société de biologie [1].

Nous avons déjà eu l'occasion de dire que l'on rencontrait quelquefois des grenouilles présentant une indifférence extraordinaire à l'action de la digitale. Le tracé ci-dessous (Fig XI) a été pris chez une grenouille rentrant dans cette catégorie On voit qu'après 41′ il ne s'est encore produit aucune espèce de trouble fonctionnel du cœur; le seul changement que l'on puisse noter est, en effet, un léger renforcement des contractions cardiaques et un certain ralentissement du rythme.

(1) *C. R. de la Soc de Biol*, 12 juillet 1913.

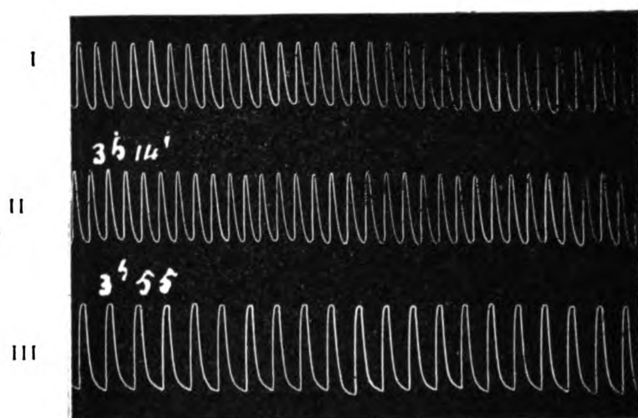


Fig. XI

Rana esculenta mâle. Poids 29 grs.

I Tracé normal.

II A 3 h 14' injection de 1cc d'infusion à 10 % de poudre de **Digitale** stabilisée de valeur V = 4

III. Après 41'.

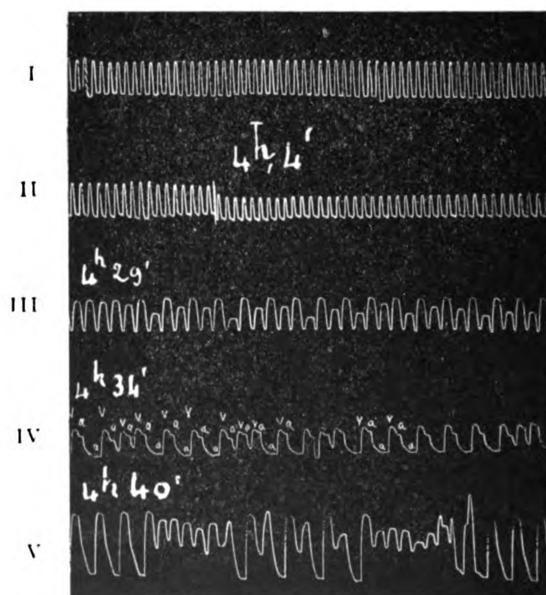


Fig XII

Rana esculenta ♀ 24 grs.

A 4 h. 4' injection de 1cc d'infusion à 10 % de poudre de **Digitale stabilisée** de valeur V = 4.

Le plus souvent cependant on observe au bout d'un temps plus ou moins long des troubles cardiaques assez caractéristiques. Le premier trouble fonctionnel consiste généralement dans l'apparition d'alternances (III. Fig. XII); puis apparait une phase de dissociation auriculo-ventriculaire complète ou incomplète (IV, Fig. XII) à laquelle succède une phase d'arythmie proprement dite; puis survient enfin l'arrêt systolique.

Le tracé suivant (Fig. XIII), a été prise sur une grenouille rousse (R. temporaria); on voit que là encore les premiers troubles fonctionnels se traduisent par des alternances.

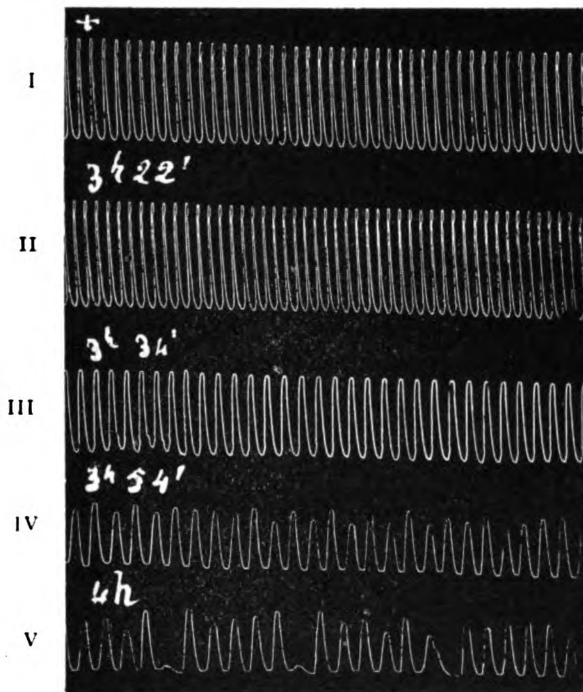


Fig. XIII

Rana temporaria ♀ 24 grs.
I Tracé normal
II. A 3 h 22' injection de 1^cc d'infusion à 10 %. de poudre de Digitale stabilisée de valeur V = 4.

Nous n'insisterons pas davantage sur les caractères du tracé digitalique chez la grenouille, mais nous retiendrons que des troubles fonctionnels de divers ordres apparaissent au cours de l'action de la digitale sur le cœur de cet animal, et que dès lors, suivant que l'on considère l'appa-

rition de l'un ou de l'autre de ces troubles comme critère de l'action cardiotoxique de la digitale, la valeur de V dans l'équation FOCKE-JOANIN doit nécessairement varier.

Méthode de Worth Hale dite « Méthode d'une heure. » — Différents auteurs estimant que les insuccès obtenus au moyen de la méthode de FOCKE devaient être attribués à des variabilités de la capacité d'absorption chez les différents animaux, ont imaginé d'autres procédés qu'ils considèrent comme de nature à réduire au minimum l'importance de ce facteur. Parmi les méthodes proposées, l'une des plus connues est la méthode de HALE dite méthode « d'une heure. » HALE admet que les différences de la capacité de résorption chez les divers animaux doivent être d'autant mieux compensées qu'on accorde un temps plus long aux organes pour la résorption. Il admet, en outre, que l'injection d'une trop grande quantité de liquide peut aussi être la cause d'une résorption incomplète et, dès lors, il estime qu'en prolongeant la durée de l'observation, d'une part, et qu'en diminuant, d'autre part, le volume du liquide injecté, on peut s'attendre à obtenir des résultats plus uniformes. Les expériences auraient confirmé ces prévisions et WORTH HALE, en employant sa méthode, aurait pu déterminer avec des limites d'erreur de 10 % au plus le contenu de solutions de Digitaline, de Digitaléine, etc,. ED. WEISS se serait, lui aussi, servi avec succès de cette méthode, et sur environ 500 grenouilles il n'aurait constaté que de très rares cas de résorption défectueuse ; et il ajoute « qu'il fallait alors en attribuer la cause à la présence de glycérine dans les spécialités de digitale, ou bien à ce que la saponine, comme cela arrive souvent avec l'infusé, venait faire obstacle à la résorption ».

Du point de vue où nous nous sommes placé dans ce travail, nous n'avions pas à examiner si l'on peut, par l'emploi de la méthode de HALE, déterminer avec une approximation suffisante le contenu d'une solution de digitaline ou de tout autre principe défini et cristallisé Pour intéressant que puisse être le problème ainsi envisagé, il n'est pas celui que nous nous sommes proposé d'étudier La question que nous nous sommes posée est, en effet, celle de savoir si l'on peut, à l'aide de l'une ou de l'autre des méthodes proposées, titrer la substance digitalique fondamentale, c'est-à-dire la poudre de Digitale ; or, nous allons voir qu'à ce point de vue la méthode de HALE n'est pas encore la méthode idéale.

Nous avons commencé par soumettre au contrôle de cette méthode une infusion à 10 % d'une poudre de Digitale stabilisée (V = 3). Les résultats obtenus ont été groupés dans le tableau suivant.

TABLEAU IV

R Temporaria Poids	Sexe	Dose en cc pr 1 gr. de poids de grenouille.	Quantité injectée	Résultats.
42 gr	♂	0cc 010	0cc 420	Le cœur bat encore après 2 h. 45'
75 —	♀	„	0cc.750	„ „ „ 2 h.
52 —	♀	„	0cc.520	Arrêt ventriculaire après 1 h 30'
47 —	♂	„	0cc 470	„ „ „ 1 h. 17'
52 —	♂	„	0cc.520	„ „ „ 65'
80 —	♀	„	0cc 800	„ „ „ 53'
65 —	♀	„	0cc.650	„ „ „ 45'
72 —	♀	„	0cc 720	„ „ „ 30'
50 —	♂	„	0cc 500	„ „ „ 18'
50 —	♂	0cc 012	0cc 600	„ „ „ 1 h 18'
47 —	♀	„	0cc 560	„ „ „ 40'
46 —	♂	„	0cc.550	„ „ „ 38'
43 —	♂	„	0cc 520	„ „ „ 35'
43 —	♀	„	0cc 520	„ „ „ 15'
50 —	♀	„	0cc 600	„ „ „ 14'
46 —	♂	0cc 015	0cc.690	„ „ „ 38'
50 —	♂	„	0cc.750	„ „ „ 45'

On voit d'après ces résultats combien l'effet d'une même dose d'une même infusion de digitale a été différent chez des animaux d'un même lot On pourrait, il est vrai, arguer que les différences constatées sont dues à la présence de saponine dans le liquide d'injection; il n'en demeurerait pas moins que, toutes choses égales d'ailleurs, les différents animaux manifestent à l'égard d'une même substance une capacité d'absorption différente, que les différents animaux, autrement dit, présentent un cœfficient d'absorption individuel.

Quoiqu'il en soit, nous avons voulu pousser plus loin l'expérience et rechercher si, cette cause hypothétique d'irrégularité dans l'absorption ayant disparu, on ne constaterait plus de semblables écarts dans les résultats. Nous avons donc soumis au contrôle de la méthode un liquide digitalique obtenu en évaporant au B-M 5cmc de teinture de digitale et reprenant le résidu par 5cmc d'alcool à 25°.

TABLEAU V.

R. Temporaria		Dose en cc pour 1 gr de poids de grenouille	Quantité injectée	Résultats			
Poids	Sexe						
48	♀	0 006	0cc288	Arrêt	ventriculaire	après	10'
40	♂	"	0cc240	"	"	"	37'
40	♀	"	0cc240	"	"	"	1' 14'
54	♀	0 005	0cc270	"	"	"	20'
52	[illegible]	"	0cc270	"	"	"	31'
48	[illegible]	0 004	0cc200	"	"	"	27'

On voit qu'ici encore les résultats ont été des plus irréguliers.

Les résultats que nous publions ci-dessus ont été obtenus avec R. Temporaria, mais nous avons également fait de nombreuses déterminations avec R. Esculenta : les résultats obtenus avec cette dernière espèce ont été plus divergents encore. La sensibilité de R. Temporaria aux principes digitaliques en général nous a paru, en effet, beaucoup plus grande que chez R. Esculenta, et R. Temporaria serait bien, à notre avis, l'espèce de choix pour la détermination de l'activité des préparations digitaliques, si les méthodes physiologiques étaient vraiment susceptibles d'être utilisées pour la détermination quantitative de la valeur de ces préparations.

Les déterminations que nous avons essayé de faire à l'aide de la méthode de Hale étant les dernières en date ont été effectuées en Janvier et Février, à une époque où les grenouilles ne présentent peut-être pas les conditions optima de réactivité ; de plus, à cette époque de l'année la plupart des femelles sont gorgées d'œufs et le poids de ces œufs est un poids mort qui fausse sans doute le calcul des doses à injecter. Nous ne pensons pas cependant que ce soit la seule cause des irrégularités que nous avons constatées, et cela pour la raison que nous avons observé des irrégularités du même ordre de grandeur en employant exclusivement des mâles. Au point de vue des réserves à faire sur nos dernières expériences, seule subsisterait par conséquent la question de saison, encore que nos autres expériences, faites à des saisons différentes, ne nous portent pas à attacher à cette question une importance prépondérante. Il y a à notre avis dans la méthode de Hale un point de technique qui a pu induire en erreur quelques auteurs et leur faire attribuer aux résultats qu'ils ont obtenus une rigueur qui n'est qu'apparente.

Sous prétexte, en effet, que la peau de la grenouille sécrète une substance toxique (?) susceptible de venir en contact avec le cœur et de troubler son fonctionnement quand le thorax a été ouvert et le cœur mis à nu, on n'ouvre le thorax de l'animal et on n'examine le cœur qu'au bout de l'heure écoulée depuis le moment de l'injection. Tous les cœurs qui dans ces conditions sont trouvés arrêtés sont considérés comme ayant réagi identiquement à la dose employée. Sans doute, on cherche par tâtonnement, par interpolation, suivant l'expression de Weiss, quelle est la plus petite dose capable de provoquer l'arrêt du cœur en une heure; mais l'erreur n'en subsiste pas moins, car rien ne prouve que tous les cœurs qui sont trouvés arrêtés une heure après l'injection d'une dose quelconque du produit, se sont précisément arrêtés au bout du même temps. Conclure de l'état commun d'une série de cœurs observés seulement au bout d'un temps T à l'uniformité de la réaction de ces cœurs à l'égard d'une substance déterminée nous apparait comme un véritable contresens, et, au point de vue de la méthode expérimentale, la méthode de Hale nous paraît aussi peu scientifique que la méthode de Focke

CONCLUSIONS

Plusieurs médicaments-poisons manifestent à l'égard de tel ou tel organe ou appareil une électivité telle que l'action qu'ils exercent sur les autres organes passe pour ainsi dire inaperçue, alors que l'action qu'ils exercent sur l'organe d'élection est si nette et si remarquable qu'elle apparait comme spécifique.

Peu de substances cependant possèdent une action physiologique veritablement spécifique ; la spécificité physiologique est le plus souvent caractéristique d'un groupe de substances naturelles.

Parmi les réactions physiologiques que l'on peut considérer comme spécifiques on doit ranger les modifications fonctionnelles que certains médicaments peuvent provoquer sur le cœur. Ces modifications fonctionnelles ne sont pas étroitement spécifiques d'une substance déterminée, car elles peuvent être provoquées par tout un groupe de corps dont on a fait le groupe pharmacologique des toni-cardiaques.

La netteté et la constance des modifications fonctionnelles cardiaques dont il s'agit ici, ont amené un certain nombre de pharmacologistes à penser que le cœur pouvait jouer à l'égard des médicaments du groupe des toni-cardiaques, non seulement le rôle d'un réactif biologique qualificatif, mais peut-être aussi celui d'un réactif biologique quantitatif, c'est-à-dire d'un réactif permettant sinon d'estimer la quantité réelle, absolue, de principe actif contenu dans une drogue toni-cardiaque, du moins

d'estimer la quantité relative de ce principe actif par rapport à celle qui existerait dans un autre échantillon de la même drogue pris comme étalon.

Cela revient à dire que pour certains pharmacologistes les méthodes biologiques permettraient d'apprécier la valeur thérapeutique comparée de deux drogues du groupe des toni-cardiaques avec une approximation suffisante pour que, l'une de ces drogues étant considérée comme ayant une valeur égale à 1, on puisse attribuer à l'autre les valeurs 2, 3, 4, 5, par exemple; d'où le nom de « titrage physiologique » employé pour désigner les méthodes biologiques utilisées pour la détermination de la valeur thérapeutique de ces drogues.

Mais si un assez grand nombre de pharmacologistes sont d'accord sur la possibilité de soumettre certaines drogues au titrage physiologique, bien peu sont d'accord sur le choix de la méthode qu'il convient d'employer pour faire une semblable détermination. Depuis 1898, époque où l'on a commencé à parler de « titrage physiologique » un grand nombre de procédés ont été successivement proposés dans ce but et il n'est peut-être pas inutile de souligner que, d'une manière générale, quand il s'agit de titrage, la multiplicité des procédés témoigne presque toujours de leur insuffisance.

Une étude très longue et très approfondie des principales méthodes proposées nous a, en effet, convaincu de leur imperfection. Cette imperfection tient à ce que, même dans la même espèce animale, le cœur ne saurait être considéré comme un réactif toujours identique à lui-même, puisque dans des expériences où tous les facteurs physico-chimiques demeurent constants les résultats physiologiques que l'on parvient à objectiver ne sont pas toujours comparables

Cela ne veut pas dire que les *essais* physiologiques doivent être proscrits du laboratoire des pharmacologistes; nous estimons au contraire qu'ils constituent un élément d'appréciation toujours utile et quelque fois indispensable. Il est clair, en effet, que si l'essai physiologique démontre qu'un produit vendu comme poudre de Digitale ne produit sur le cœur de la grenouille ou sur le cœur isolé du lapin aucune espèce d'action cardio-tonique, ce produit ne sera pas de la poudre de Digitale; il est évident aussi que, s'il faut ajouter à 1 litre de solution de Ringer-Locke 30 ou 40^{cc} de l'infusion à 10 % de cette poudre pour obtenir sur le cœur isolé une action cardio-tonique, cela indiquera qu'on a à faire à une poudre à peu près inerte. Mais ce qu'aucune méthode dite biologique n'autorise à faire, c'est d'attribuer à une poudre de Digitale donnée une valeur thérapeutique déterminée, rigoureuse, numérique, même par rapport à une autre poudre qu'on serait tenté, *a priori*, de considérer comme moins active. Dans cet ordre d'idées, les

expériences que nous avons mentionnées au cours de ce travail commandent les plus expresses réserves, et c'est un véritable abus de langage que de qualifier « titrées physiologiquement » certaines drogues cardio-toniques, et notamment des poudres de Digitale.

Cette expression de « titrage physiologique » est doublement dangereuse; elle est dangereuse parce qu'elle tend à faire pénétrer dans l'esprit des médecins et des pharmaciens, une notion foncièrement inexacte, et elle est dangereuse parce qu'elle est de nature à faire attribuer à certains produits une supériorité qui peut ne pas être réelle. Nous avions fait observer, il y a longtemps déjà, que les mots « essai physiologique » conviendraient beaucoup mieux que les mots « titrage physiologique » aux opérations dont il s'agit, et il semble que cette opinion soit aujourd'hui celle de plusieurs pharmacologistes et notamment celle de JOANIN lui-même et celle de mon collègue H. BUSQUET. Aussi bien, sur l'ensemble de la question, je ne suis pas très loin, je crois, d'être d'accord avec ce dernier. Dans les conclusions d'une étude qu'il a récemment publiée [1], à l'occasion des discussions qui se sont produites au Congrès de la Haye à propos du titrage physiologique des médicaments, H. BUSQUET dit en effet : « y a-t-il une méthode de titrage physiologique assez rigoureuse pour assigner à des préparations galéniques des valeurs 1, 2, 3, 4, 5, 6, etc.? Mon expérience personnelle des diverses techniques me contraint à me ranger partiellement à l'avis exprimé par A. RICHAUD au dernier Congrès et à donner une réponse négative.

Toutefois, comme GINZBERG, JOANIN et bien d'autres, je crois fermement que le titrage physiologique, malgré ses imperfections actuelles, donne des approximations utiles ; il permet incontestablement aux maisons de droguerie de rejeter les préparations inactives et de délivrer grâce à des mélanges judicieux, des produits de valeur thérapeutique moyenne.

Mais la méthode doit borner là ses prétentions et, comme le dit JOANIN lui-même, le nom d'essai physiologique lui convient bien mieux que celui de titrage. »

J'ai à peine besoin de dire que je souscris à peu près entièrement à cette proposition ; je dis *à peu près* entièrement, parce que j'estime que, pour important et utile que puisse être l'essai physiologique, il ne saurait suffire *à lui seul*, à permettre de constituer, même à l'aide de mélanges judicieux, des produits de valeur thérapeutique supérieure ou même moyenne. Pour important, notamment, que soit l'essai physiologique d'une poudre de digitale, il ne saurait, dans aucune mesure, dispenser de

(1) Le titrage physiologique des préparations galéniques. *Bulletin des sciences Pharmacologiques* Nov. 1913, p. 665.

l'examen des caractères microscopiques et de l'examen chimique ; car, pour prendre un exemple, le seul essai physiologique pourrait exposer le pharmacologiste le mieux informé à classer comme poudre de Digitale excellente une poudre préparée de toutes pièces avec des feuilles de Conyse et une proportion convenablement dosée d'ouabaïne !

En résumé, aucune des techniques physiologiques proposées jusqu'ici ne permet ni le titrage proprement dit des principes actifs des préparations galéniques, ni même une comparaison rigoureuse et vraiment fondée de deux préparations galéniques de même espèce ; mais l'essai physiologique de certains produits naturels apparaît comme un élément toujours utile et parfois indispensable pour l'appréciation de la valeur thérapeutique de ces produits. Un essai physiologique négatif suffit en effet pour conclure à l'inactivité de certaines drogues, mais un essai physiologique positif ne constitue pas *à lui seul*, un élément d'appréciation suffisant ; il ne dispense pas d'avoir recours aux autres méthodes d'investigation que les pharmacologistes ont à leur disposition, car il est possible de constituer frauduleusement, de toutes pièces, des produits artificiels capables de provoquer des réactions physiologiques analogues ou identiques à celles que l'on obtiendrait avec les meilleurs produits naturels.

Aus dem pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.

Pharmakologische und chemische Untersuchungen über ein Antiarinartiges Borneopfeilgift.

(Ein Beitrag zur Kenntniss der indischen Gifte)

von

CH. SOCIN

(mit 11 Textfiguren).

Der Gebrauch von vergifteten Pfeilen war noch in der Mitte des vorigen Jahrhunderts eine auf allen Sundainseln, sowie auf der malaischen Halbinsel verbreitete Sitte (1). Unter dem Einfluss der vordringenden Cultur scheint jedoch diese Sitte überall ziemlich rasch zurückzugehen; so ist sie jetzt auf Java vollständig verschwunden (2) und auch auf Borneo dringt längs der grossen Ströme, der Hauptverkehrswege, der Gebrauch der Feuerwaffen durch die Vermittlung chinesischer Händler immer mehr vor (Persönl. Mitteilung von Dr. RUTTEN). In weniger civilisierten Landstrichen bilden jedoch Giftpfeile noch jetzt ein wichtiges Jagdgerät. Sie werden zumeist aus Blasrohren (Sumpits), seltener mit Bogen verschossen (3) und dienen hauptsächlich bei der Jagd auf kleinere Säugetiere (4) und Vögel; doch geht aus manchen Berichten hervor, dass sie früher (5) auch im Kampfe gegen menschliche Feinde Verwendung fanden, wie das jetzt nur noch in sehr wenig besuchten Gebieten der Fall zu sein scheint (6).

Das Gift, welchem die Pfeile ihre Wirksamkeit verdanken, wird meist als « Upas » oder « Ipoh » bezeichnet, wobei ein beigefügtes

(1) VAN HASSELT: Pfeilgifte der Indianer (cit. n. P. GEIGER, Beitrag z. Kenntnis der Ipoh — Pfeilgifte, Inaug. Dissertat. Zürich, 1901.

(2) *Encyclopädie v. Ned. Indië,* Bd. II.

(3) P. GEIGER, l. c.

(4) A. W. NIEUWENHUIS, Quer durch Borneo, Bd. I. Leiden, 1904.

(5) H. LING ROTH. Natives of Sarawak u. s. w. cit. n. GEIGER l. c.

(6) K. CHUN. Aus d. Tiefen des Weltmeers, cit. n. GEIGER, l. c.

Wort die nähere Herkunft bezeichnet : z. B. Upas Antjar, Gift, dessen hauptsächlich wirksamer Bestandteil dem Antjar-Baume entstammt; Upas Tieuté, Gift der Tieuté-Liane (1). Daneben finden sich aber auch andere Bezeichnungen wie « Siren » (2) (3) und « Tasem » (4) auf Borneo als Gegensatz zu Ipoh. Jedenfalls muss man sich hüten, aus der Benennung eines Pfeilgiftes ohne weiteres auf dessen Art zu schliessen, da Mischungen der verschiedenen Gifte vorzukommen scheinen und da mit ein und demselben Namen häufig verschiedene Substanzen bezeichnet werden (5).

Bis zum Beginn des vorigen Jahrhunderts waren in Europa die Kenntnisse über die Provenienz der ostindischen Pfeilgifte und über ihre Wirkung auf den tierischen Organismus nur unsichere; auch waren sie z. T. durch phantastische Berichte, die leichtgläubige Reisende von den Eingeborenen annahmen, sehr entstellt (6) (7).

Die ältere Litteratur hierüber findet sich zusammengestellt in den ausführlichen Litteraturverzeichnissen von GEIGER (8) und HEDBOM (9). Auch für die neuere Upas Antiar und Antiarinlitteratur bilden diese 2, sich gegenseitig ergänzenden Verzeichnisse die Hauptquellen. Ich zitiere hieraus nur die mein Thema, direkt berührenden Arbeiten, gebe aber die sonstige zerstreut gefundene Litteratur möglichst vollständig an.

Dem französischen Forschungsreisenden LESCHENAULT (1) gelang es als erstem, bei einem mehrjährigen Aufenthalt auf Java im ersten Jahrzehnt des 19. Jahrh. sichere Kenntnisse über die Abkunft und Bereitung der ostindischen Pfeilgifte zu erlangen. Nach seinen Angaben sind 2 Gifte, das Upas Antiar und das Upas Tieuté zu unterscheiden. LESCHENAULT wohnte selbst der Herstellung von wirksamen Giften durch Eingeborene bei und erkannte als wirksamen Bestandteil des ersten Giftes den Milchsaft eines hohen Baumes, den er Antiaris toxicaria nannte, als wirksames Princip des zweiten die Wurzelrinde der Liane Strychnos tieuté (Lesch). Die vielfachen Beimengungen, welche die Eingeborenen im Verlauf der Bereitung diesen Grund-

(1) M. LESCHENAULT. Mémoire sur le Strychnos tieuté et l'Antiaris toxicaria. *Annales du Muséum d'Histoire naturelle*, Bd. 16. S. 459, 1810.
(2) L. LEWIN. Die Pfeilgifte. Berlin, 1894.
(3) A. W. NIEUWENHUIS l. c.
(4) M. GRESHOFF. Indische Vergiftrapporten. 2e Ausgabe, 1902.
(5) *Encyclop. v. Nederl. Indië*, Bd. I.
(6) M. LESCHENAULT l. c.
(7) G. I. MULDER. Over het vergif van de Javaansche Upasboom. Natuur- en Scheikundig Archief. Deel V. S. 242, 1837.
(8) P. GEIGER, l. c.
(9) K. HEDBOM. Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen des Antiarins. *Archiv. f. exper. Patholog. und Pharm.* Bd. 45. S. 317, 1901.

substanzen zufügten, erklärte er, mit Recht, als unwesentlich für die giftige Wirkung. LESCHENAULT weist auch die früheren Berichte über die für Tiere und Pflanzen verderblichen Ausdünstungen des Antiarisbaumes im Reich der Fabel zurück und berichtet, dass er auch von directer Berührung des Antiarismilchsaftes mit seiner Haut nicht die mindesten schädlichen Folgen gehabt habe.

Durch LESCHENAULT kam zum ersten Mal eine grössere Menge des javanischen Pfeilgiftes nach Europa. Damit stellten MAGENDI und DELISLE (1) physiologische Versuche an. Auch die meisten weiteren Untersuchungen über das ostindische Pfeilgift, welche bald in grösserer Zahl erfolgten, bezogen sich zumeist auf das, offenbar am leichtesten zu erhaltende, Upas Antiar (Antjar, Antschar), das *javanische* Pfeilgift oder den Milchsaft des javanischen Giftbaumes Antiaris toxicaria.

BRODIE (2) bemerkte zuerst, bei Versuchen an Warmblütern, dass das Upas wahrscheinlich Herztod verursache ; auch BLUME (3) sah, dass Antiarissaft hauptsächlich auf das Kreislaufsystem wirke, während noch ORFILA (4) aus den Versuchen von MAGENDI und DELISLE auf eine Wirkung auf das Nervensystem vom Magen aus schloss. Aus javanischem Antiarisgift stellte G. J. MULDER in Utrecht als erster das wirksame Princip, das Antiarin, in reinem, kristallisiertem Zustande dar, nachdem schon 1824 CAVENTOU und PELLETIER (5) aus dem von LESCHENAULT nach Europa gebrachten Upas Tieuté Strychnin isoliert hatten, sowie später aus dem Upas Antiar einen nicht krystallisierbaren wirksamen Bestandteil. (s. u.) PELIKAN (6) sah durch Injection von Upas Antiar beim Frosch systolischen Herzstillstand nach vorausgegangener Kammerperistaltik auftreten ; die gleiche Beobachtung machte KÖLLIKER (7), (die Kammer wird « ganz blass und steif, wie totenstarr ») der das Antjar als allgemeines Muskelgift auffasste, da er auch am Skelettmuskel Herabsetung der Contractionsfähigkeit nach Antjarvergiftung beobachtete. Später stellten de VRIJ und LUDWIG (8) aus javanischem Upas wiederum Antiarin dar, ebenso WEFERS BETTINK (9) in Utrecht. Letzterer isolierte daraus neben dem Antiarin noch 2 andere, nicht kristallisierbare, wirksame Substanzen, die der Oepaïn (Upaïn) und Toxicarin nannte.

---

(1) MAGENDI und DELISLE. Mémoires de l'Institut 1809, cit. n. I. MULDER, l. c.

(2) BRODIE. Philosoph. Tansactions, 1811, pg. 178.

(3) BLUME. De Ipoh sive arbore toxicaria Rumphii. S. 46, 1836.

(4) ORFILA. Toxicologie, T. 2, S. 397 ; cit. n. J. MULDER, l. c.

(5) PELLETIER et CAVENTOU. Upas tieuté. *Annales de Chimie et de Physique*. Bd. 26. S. 44, 1824.

(6) E. PELIKAN. Action physiologique de l'Upas Anthiar et de l'Anthiarine. *Gazette médicale de Paris*, 1858. S. 201.

(7) A. KÖLLIKER. Einige Bemerkungen über die Wirkung des Upas Antiar. Verhandl. der phys.-med. Gesellsch. Würzburg. Bd. 8, 1858.

(8) DE VRIJ und LUDWIG. Chem. Unters. des Milchsaftes der Antiaris toxicar. Sitzungsber der Wiener Akademie. Bd. 57. Abt. II. S. 56, 1848.

(9) H. WEFERS BETTINK. *Nederl. Tijdschr. voor Pharmacie*. Bd. 22. S. 107, 1889.

Eine Reihe wichtiger Untersuchungen schlossen sich an die Darstellung von Antiarin durch KILIANI (1) aus grossen Mengen Milchsaft van Antiaris toxicaria, welche durch STEVENS von MALAKKA nach Europa gebracht wurden, an. Mit KILIANI'schem Antiarin arbeitete HEDBOM (2) bei seinen systematischen Untersuchungen über die Wirkung dieses Glucosids und STRAUB (3) am isolierten Froschherzen.

Bedeutend weniger zahlreich und vollständig sind die Untersuchungen über die auf Borneo verwendeten Pfeilgifte geblieben.

KÖLLIKER (4) verwendete, soweit ich sehe als erster, in seinen Versuchen *Borneo-Pfeilgift* (neben Javanischem Upas Antiar). Mit einem Borneogift « DAJAKSCH » (5), arbeitete sodann BRAIDWOOD (6). Auch er beobachtete beim Frosch unter der Einwirkung dieses Giftes systolischen Herzstillstand und Unerregbarkeit des stillstehenden Ventrikels für äussere Reize. Er stellt die Wirkung des Giftes auf das Froschherz auffallenderweise dennoch derjenigen der Stanniusschen Ligatur gleich und vermutet als Ursache des Herzstillstandes Lähmung der Herzganglien. Bei vergifteten Warmblütern sah er Erbrechen und Stuhlgang dem Tode vorausgehen.

Die Arbeiten von van LEENT (7) und H. LING. ROTH, (8), in welchen ebenfalls Notizen über Borneopfeilgifte enthalten sind, sind mir leider nicht zu gänglich.

LEWIN (9) untersuchte eine Reihe von Pfeilgiften aus Borneo, die ihm teils als « Siren », teils als « Ipo » bezeichnet wurden. In seinen Untersuchungen riefen die Ipogifte (sowie *ein* als Siren bezeichnetes Gift) die typischen Erscheinungen der Strychninvergiftung hervor ; auch liess sich chemisch darin Strychnin nachweisen. Zwei Proben von Sirengiften, sowie ein unbenanntes Gift enthielten Antiarin. Dies war das erste Mal, dass die Anwesenheit von Antiarin im Borneopfeilgift sichergestellt wurde. Bei Fröschen und Kaninchen verursachten diese Sirengifte Tod durch Herzstillstand.

KÜKENTHAL (10) verschaffte sich in Nordborneo am Baramfluss ein Pfeilgift, welches vom Baume « Upas » stammen sollte. Er erzielte damit beim Frosch Digitaliswirkung, beim Kaninchen Herzstillstand ohne vorausgehende Blutdrucksteigerung. Bei der chemischen Untersuchung durch LEUBSCHER und

---

(1) H. KILIANI. Über den Milchsaft der Antiaris toxicaria. *Archiv d. Pharmacie*. Bd. 234. S. 438, 1896.

(2) K. HEDBOM, l. c.

(3) W. STRAUB. Über d. Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. *Archiv für exper. Pathol. und Pharmakol.* Bd. 45. S. 346, 1901.

(4) A. KÖLLIKER, l. c.

(5) « DAJAK » ist der Collectivname für im Innern Borneos sowohl als an den Küsten wohnende Stämme nicht malaischer Abkunft. Encycl. v. Ned. Indië. B. I. S. 413 ».

(6) P. M. BRAIDWOOD. The Physiological Actions of Dajaksch, etc. Edinburgh medical Journal. Bd. 10. Part. 1, S. 123.

(7) und (8) cit. bei P. P. GEIGER, l. c.

(9) L. LEWIN, l. c.

(10) KÜKENTHAL. Pfeilgift der Kajan. Abhandl. der Senkenbergischen naturforsch. Gesellschaft. Bd. 22, S. 283, 1896.

KNORR war in dem Gift *kein* Glucosid nachweisbar ; die wirksame Substanz soll nach ihrer Meinung wahrscheinlich ein an Säure gebundenes Alkaloid sein.

In Gegensatz dazu isolierte SELIGMANN (1) aus einem Pfeilgifte aus der gleichen Gegend Borneos ein Glucosid, welches er als Antiarin ansprach, obgleich es sich durch molekulare Zusammensetzung und Krystallform von dem durch KILIANI dargestellten Antiarin unterschied. Eine Reihe von physiologischen Versuchen, welche er mit dem Gifte bei Fröschen und Warmblütern anstellte, zeigten seine typisch digitalisähnliche Wirkung. Er konnte die Anwesenheit des Giftes im Herzen vergifteter Tiere durch Froschversuche nachweisen. Ausser der Herzwirkung beobachtete SELIGMANN auch paralysierende Wirkung des Ipoh auf die Extremitäten der Versuchstiere, sowie häufig starke, das Vergiftungsbild beherschende klonische Krämpfe ; nach seinen Versuchen beruhen diese Wirkungen auf centraler Ursache.

Bei der Untersuchung einiger Borneogifte (sowie auch in Pfeilgiften von Malakka) fand GEIGER (2) neben *Antiarin* eine alkaloidähnliche Substanz, ohne dass deren Reindarstellung ihm gelungen wäre ; er nannte sie Ipohin. Dieses Alkaloid bewirkte, als weinsaures Salz, beim Frosch systolischen Herzstillstand in Dosen von 0,02 gr, beim Kaninchen nach 6-8 min. Herztod in Dosen von 0,025 gr. GEIGERS « Antiarin » erwies sich im Tierversuch als auffallend wenig wirksam : 0,5 — 1 mgr davon riefen beim Frosch nach CLOETTA'S Untersuchungen nur etwas unregelmässige Herzaction hervor. 7-8 mgr blieben ohne Einfluss auf den Warmblüter. Es kann sich nach diesen Resultaten sicher nicht um reines Antiarin gehandelt haben ; dieses wirkt nach HEDBOM'S Untersuchungen in Dosen von 0,007 *mgr* auf Temporarien, und in Dosen von 1 mgr auf Kaninchen tödlich.

Genaue eigene Beobachtungen über die Zubereitung und Verwendung von Borneopfeilgiften finden wir bei NIEUWENHUIS (3). Dieser fand bei den Kajans Mittelborneo's den Gebrauch von vergifteten Pfeilen für die Jagd auf kleine Tiere noch sehr verbreitet. Die Kajans unterschieden « Tasem- » und « Ipo » gifte. Erstere stammen nach ihren Angaben von dem im ganzen Mittelborneo vorkommenden Tasembaum ab. Nach BOORSMA ist unter Tasem sehr wahrscheinlich Antiaris toxicaria zu verstehen ; das Tasemgift enthielt neben kleinen Mengen Strychnin und BRUCIN reichlich Antarin sowie eine Substanz, die wahrscheinlich mit WEFER'S BETTINK'S Oepaïn zu identificieren ist. Die Ipogifte enthielten Strychnin (eines auch BRUCIN). Abweichend davon fand WEFERS BETTINK bei Untersuchung dieser Ipogifte neben Strychnin und Brucin (oder *nur* Brucin) stets auch auf das Froschherz wirkende Bestandteile, und zwar 3 mal Antiarin und Oepaïn und einmal ein nicht rein darstellbares Herzgift.

Durch die Herren Dr. HOTZ und Dr. RUTTEN, die sich längere Zeit in Ostborneo im Stromgebiet der Sangkoelirang Bai aufgehalten hatten, erhielt ich eine Anzahl Giftpfeile aus dieser Gegend (4).

---

(1) C. G. SELIGMANN. On the physiological action of the Kenijah dart poison ipoh. Journal of Physiology. Bd. 29, p. 29, 1903.

(2) P. GEIGER, l. c.

(3) A. W. NIEUWENHUIS, l. c.

(4) Für die freundliche Überlassung dieser Pfeile zur Untersuchung sei ihnen auch hier mein bester Dank ausgesprochen).

Die Bewohner dieses Teiles von Borneo, die Bassaps, sind, wie ich den gütigen Mitteilungen von Dr. RUTTEN entnehme, ein noch auf sehr niedriger Culturstufe stehendes Jägervolk. Blasrohr und Giftpfeil sind bei ihnen noch ganz allgemein in Gebrauch. Die Pfeile (siehe Fig. 1), sind aus Rohr gefertigt, ca 30 cm lang. Am vordern Ende tragen sie z. T. eine kleine, mit Widerhaken versehene Spitze aus Kupferblech, welche mittelst eines kurzen Fadens nur locker befes-

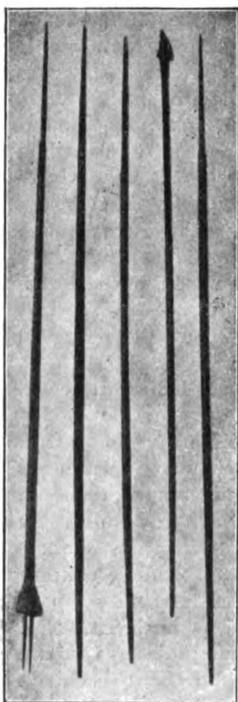


Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.

tigt ist. Die meisten Pfeile jedoch sind einfach fein zugespitzt, an der Spitze aber mit einer bis mehreren kreisförmigen Einkerbungen versehen, eine Vorrichtung, welche zum Abbrechen der Pfeilspitze und Steckenbleiben in der Wunde führen soll. Am Hinterende tragen einige Pfeile ein kleines konisches Stückchen Baummark, welches gerade die Weite des Blasrohrs ausfüllt. Sämtliche Pfeile sind an der Spitze von einer Schicht brauner Giftmasse überzogen, die ziemlich fest am Holze haftet. Der Köcher (siehe Fig. 2), in welchem die Pfeile enthalten sind, besteht aus einem Bambusinternodium; er wird von einem mit Flechtwerk verzierten Deckel verschlossen und trägt

seitlich einen tierähnlich gebildeten Haken zum Einstecken des Köchers in den Gürtel. Ein daranhängendes birnförmiges Gefäss dient zur Aufnahme von Abschlusspfropfen und wahrscheinlich auch von Giftmasse. Pfeile und Köcher zeigen eine auffallende Ähnlichkeit mit den bei NIEUWENHUIS, GEIGER und KÜKENTHAL abgebildeten Jagdgerätschaften aus andern Teilen Borneos. Sehr eigenartig ist das dazugehörige Blasrohr (siehe Fig. 3). Es hat eine Länge von 145 cm und besteht aus einem sehr harten, schwarzen Holz. Der Lauf ist innen von spiegelnder Glätte. Mit dem Vorderende des Rohres ist durch Binsengeflecht eine 37 cm lange eiserne Lanzenspitze seitlich fest verbunden; dieser gegenüber ist ein nach aussen sichelförmig gekrümmtes kleineres Eisenstück angefügt, welches offenbar als Visier dient. Die Blasrohre der Bassaps sollen alle aus Centralborneo her kommen.

Über die Herkunft und die Bereitungsweise der von den Bassaps verwendeten *Pfeilgifte* ist mir nichts sicheres bekannt geworden. Die Giftmasse ist leicht vom Holz mit Wasser ablösbar; die wässrige Lösung ist trübe, hellbraun gefärbt, von neutraler Reaction und stark bitterem Geschmack.

Zur Ermittelung der Natur dieses Giftes wurde eine Reihe von Tierversuchen angestellt, die im Folgenden mitgeteilt werden sollen.

Es wurden bei diesen Versuchen jeweils Auflösungen der Gifmenge *eines* Pfeiles in 20 ccm RINGER'scher Lösung verwendet. Da diese Menge eine wechselnde war, sind die Wirkungen verschiedener Lösungen (Nr 1-15) quantitativ nicht untereinander vergleichbar.

1. — Allgemeine Wirkungen.

Zunächst wurden einige orientierende Versuche vorgenommen, um die Allgemeinwirkung des Giftes kennen zu lernen. Bei *Fröschen* rief die Injection von kleinen Mengen einer offenbar sehr schwachen Lösung nur geringen Effect hervor : vorübergehende Herzabsetzung der Reflexe und der Drehreactionen nach Verlauf von ca 24 Stunden, ohne wesentliche Veränderung der Atmung oder der Herzaction; völlige Erholung nach 2 Tagen. Injection grösserer Giftmengen führte jedoch unter folgenden Erscheinungen zum Tode :

Versuch VI. — 15-10-13.

Temporaria.

10 Uhr 01 Min. 2 ccm Giftlösung 2 in die Schenkellymphsäcke.

10 Uhr 30 Min. Bewegungen normal ; Drehreactionen vorhanden.

11 Uhr 00 Min. Drehreactionen fehlen ; aus Rückenlage langsames Umdrehen.
11 Uhr 15 Min. Verträgt Rückenlage.
11 Uhr 25 Min. Fensterung des Herzens. Vorhof stark gefüllt ; Kammer ziemlich contrahiert, macht noch einige schwache peristaltische Bewegungen, steht darauf in Systole still. Muskeln und Nerven electrisch gut erregbar.

Nach mündlicher Mitteilung von Dr. PULLE, welcher in Begleitung von Dajaks aus Ostborneo auf Neuguinea reiste, wirkten die Giftpfeile dieser Leute auf kleinere Vögel sehr heftig; gut getroffene Tiere pflegten nach 1/2 - 1 min. ohne weitere Erscheinungen tot zur Erde zu fallen. Auch SELIGMANN (1) beobachtete bei Tauben sehr rasche Wirkung des Ipoh. In unsern Versuchen trat bei Tauben die Wirkung der Verwundung mit einem Giftpfeil weniger rasch ein, als nach diesen Mitteilungen zu erwarten gewesen wärte. Dies mögen folgende Versuchs-Protokolle zeigen :

Versuch XXVI. — 28-11-13.

Mittelgrosse Taube.
Atmung 64-144 pro Min., Herschlag gut fühlbar, nicht zu zählen.
Pupillen mittelweit.
10 Uhr 37 Min. Ein ganzer Giftpfeil wird in den r. Pectoralis gestossen.
10 Uhr 39 Min. Atmung 44 pro Min.
Flüssigkeit fliesst aus dem Schnabel ; Halsfedern und kleinere Flügelfedern gesträubt.
10 Uhr 40 Min. Dyspnoe ; Atmung 48 pro Min.
10 Uhr 41 Min. Dyspnoe stärker.
10 Uhr 44 Min. Heftiges Erbrechen aus dem Kropf.
10 Uhr 44 Min. 30 Sec. Brechbewegungen ; stärkere Federsträubung am ganzen Körper.
10 Uhr 45 Min. Starkes Schwanken des Körpers von vorn nach hinten.
10 Uhr 46 Min. Seitliches Umfallen, Opisthotonus, kurzdauernde klonische Krämpfe der Extremitäten. Tod.

Versuch XXV. — 28-11-13.

Mittelgr. Taube.
10 Uhr 14 Min. Einbringen einer vergifteten Pfeilspitze (bis zur Hälfte) in den l. Pectoralis.
10 Uhr 15 Min. Pupillenerweiterung.
10 Uhr 18 Min. Halsfedern gesträubt.
10 Uhr 20 Min. Unruhe.
10 Uhr 23 Min. Brechen von Körnern aus dem Kropf unter starkem Sträuben der Halsfedern.

---

(1) C. G. SELIGMANN, l. c.

10 Uhr 24 Min. Wieder Erbrechen.
10 Uhr 26 Min. Wieder Erbrechen.
Atmung 24 pro Min. (Normaltaube 64).
Puls deutlich verlangsamt.
10 Uhr 27 Min. Erbrechen ; Flügelfedern gesträubt.
10 Uhr 29 Min. Erbrechen ohne Erfolg ; Schwanzfedern gesträubt.
10 Uhr 30 Min. Schwankender, unsicherer Gang.
10 Uhr 33 Min. Herzschlag nicht mehr fühlbar. Fällt auf den Rücken Krämpfe mit starker Sträubung der Schwanz- und Flügelfedern. Mit jedem Krampf Öffnung des Schnabels. Tod.

Beim Kaninchen ergab sich folgendes Vergiftungsbild :

Versuch I. — 13-10-13.

Kaninchen, 1350 gr.
Leichte Aethernarkose.
4 Uhr 04 Min. Ein Giftpfeil wird in die Rückenmuskulatur eingestochen.
Resp. 80 pro Min.
Puls 190 pro Min.
4 Uhr 12 Min. Atmung langsamer ; Puls 205 pro Min., manchmal aussetzend.
4 Uhr 14 Min. Entfernung des Pfeiles. Tier legt sich auf die Seite. Atmung vertieft, 54 pro Min. Puls 204. Reflexe vorhanden. Nystagmus (Narkose ?)
4 Uhr 17 Min. Nasenflügelatnung.
4 Uhr 19 Min. Tod ; Atmung und Herztätigkeit sistieren gleichzeitig.
Section : Herz diastolisch, stark gefüllt ; Pfeilwunde reizlos.

Ähnliche allgemeine Wirkungen waren bei der *Katze* zu beobachten :

Versuch V. — 14-10-13.

Katze, 1020 gr.
3 Uhr 35 Min. Injektion von 6 ccm Giftlösung 2 (unter leichter Aethernarkose) intramuskulär ; Puls 168 pro Min.
3 Uhr 45 Min. Puls 160.
4 Uhr 05 Min. Bewegungen normal ; Pupillen reagieren prompt. Puls 188.
4 Uhr 10 Min. Injektion von 5 ccm. Lösg 2.
4 Uhr 13 Min. Erbrechen.
Puls 124 ; Atmung vertieft (Nausea ?) Schwanzhaare gesträubt. Pupillen reagieren prompt.
4 Uhr 18 Min. Erbrechen. Kotabgang.
4 Uhr 22 Min. Tier schreit heftig mit aufgerissenem Munde. Tonische, dann klonische Krämpfe der Vorderbeine, Seitenlage. Herz- und Atemstillstand gleichzeitig.
4 Uhr 25 Min Terminale Atemzüge.
Section. Herz : L. Ventrikel deutlich, aber ***nicht maximal*** contrahiert ; rechter Vorhof dunkelblau, linker Vorhof hellrot ; Lungen hellrot.
Phrenicus und Ischiadicus elektrisch erregbar, ebenso die Muskulatur.

Durch unsere Vorversuche konnten wir die Anwesenheit eines krampferregenden Giftes in wirksamen Mengen mit Sicherheit ausschliessen. Die bei Tauben und Katzen kurz vor dem Tod auftretenden Krämpfe sind offenbar Erstickungsfolgen. Alle beobachteten Erscheinungen weisen übereinstimmend auf eine *rein digitalisähnlich* wirkende Substanz als Hauptbestandteil unseres Giftes hin : systolischer Herzstillstand beim Frosch; bei Warmblütern Tod unter starker Dyspnoe, und zwar bei der Taube nach vorausgegangenem Erbrechen und nach Pupillenerweiterung (Dilatation der Vogelpupille durch Digitaliskörper wurde von H. H. MEYER (¹) beschrieben), bei der Katze nach Erbrechen und Kotabgang. Anzeichen von Lähmung der Extremitaten kurz von dem Tode sind wohl auf Rechnung der schlechter werdenden Circulation zu setzen.

Unsere weiteren Untersuchungen bezogen sich daher zunächst auf die

I. — Wirkung des Giftes auf den Kreislauf.

a/ DIRECTE HERZWIRKUNG.

Die direkte Beobachtung des freigelegten *Froschherzens* ergab in einer Reihe von Versuchen mit absoluter Regelmässigkeit das Bild des systolischen Herzstillstandes nach vorausgegangener Herzperistaltik und Halbierung des Kammerrhythmus. Dabei liess sich vor dem Eintreten der Peristaltik nie eine deutliche Frequenzänderung constatieren; die peristaltische Unregelmässigkeit der Kammertätigkeit pflegte unvermittelt einzusetzen. Zwischen die Periode der Peristaltik und die der Rhythmushalbierung schob sich haüfig wieder eine Periode von annähernd regelmässiger Kammertätigkeit mit etwas verlangsamter Frequenz ein. Die Vorhofstätigkeit überdauerte den systolischen Kammerstillstand um 15-30 Min. Nerven und Muskeln waren nach eingetretenem Herztod stets noch gut elektrisch erregbar. Als Beispiel diene Versuch X. 16 X. 13 :

Temporaria, enthirnt. Fensterung des Herzens. Puls 45.
11 Uhr 40 Min. Inject. 0.25 Lösg 2 in Schenkellymphsack.
11 Uhr 50 Min. Puls 45 ; diastol. Kammerfüllung geringer.
11 Uhr 58 Min. Puls 45.
11 Uhr k8 Min. Kammerperistaltik.
12 Uhr 07 Min. Puls wieder regelmässig 45 pro min.
12 Uhr 10 Min. Peristaltik.
12 Uhr 20 Min. Regelmässiger Kammerrhythmus 39 pro min. Kammer systolischer.

(¹) H. H. MEYER. Über einige pharmakologische Reactionen der Vogel- und Reptilieniris. *Archiv. f. exp. Pathologie*. Bd. 32, 101, 1893.

12 Uhr 32 Min. Frequenzhalbierung der Kammer.
12 Uhr 37 Min. Kammer fast vollständig in Systole.
12 Uhr 50 Min. Systolischer Kammerstillstand.

Versuche am *isolierten Froschherzen* an der Straubcanüle [1] (siehe Fig. 4 und 5) zeigten sehr ausgesprochen den systolischen Herzstillstand, nach vorausgegangener Irregularisät und Frequenzhalbierung der Kammertätigkeit.

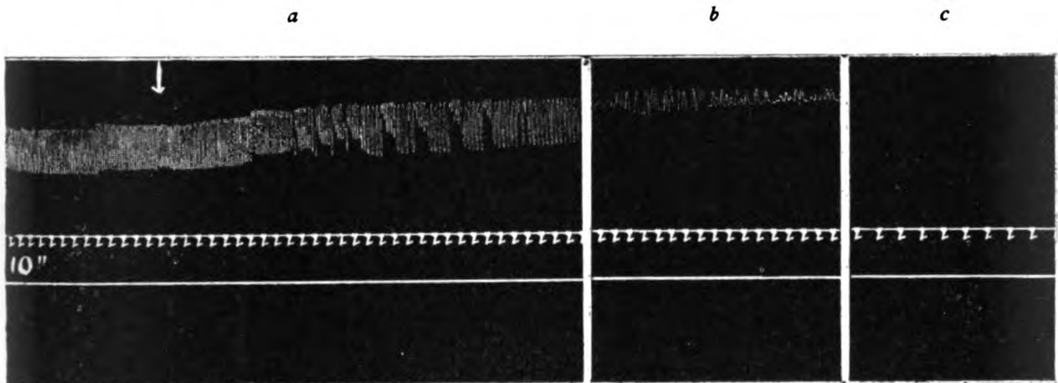


Fig. 4.

Versuch XVII. — 23-10-13. Fig. 4.

Esculentenherz an der Straubkanüle.
Füllung mit 2 ccm Ringerlösung.
Systole bewegt den Hebel nach oben.
Zeit : 10 Sec.

a) Bei ↓ 1/4 ccm Ringerlösung aus der Canüle entnommen und durch 1/4 ccm Giftlösung (in Ringer) ersetzt. Anfangs Vergrösserung der Herzcontractionen ; darauf allmählich zunehmender systolischer Zustand des Herzens. Beim schliesslichen Eintritt der Frequenzhalbierung wird die diastolische Erschlaffung des Herzens wieder grösser.

b) 6 1/2 Min. später : starke Unregelmässigkeiten, systolische Verkürzung des ganzen Herzens.

c) 7 Min. später : Eintritt des systolischen Stillstands.

Versuch XIX. — 23-10-13. Fig. 5.

Esculentenherz an der Straubkanüle.
Füllung mit 2 ccm Ringerlösung.
Systole nach oben.
Zeit : Secunden.

---

[1] W. STRAUB. Quantitative Untersuchungen über den Chemismus der Strophantinwirkung. *Biochem. Zeitschrift*, Bd. 28, 392, 1910.

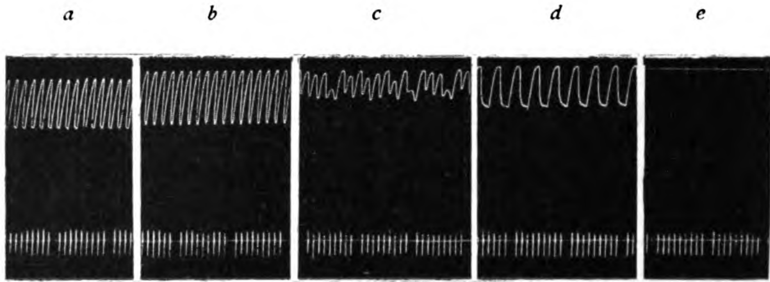


Fig. 5.

a/ Normalperiode.

b/ 1 Min. 40 Sec. nach Zusalz von Giftlösung: (1/4 ccm. des Kanüleninhalts durch 1/4 ccm Giftlösung 3 ersetzt). Vergrösserung der Herzcontractionen durch Vergrösserung der systolischen Hubhöhen.

c/ 6 Min. später: Unregelmässigkeiten; Abnahme der Contractionshöhe; zunehmender systolischer Zustand des Herzens.

d/ 4 Min. später: Frequenzhalbierung. Die Grösse der Herzcontractionen nimmt wieder zu durch Vergrösserung der diastolischen Füllung. Die systolische Hubhöhe ist etwas grösser als bei *b* und *c*.

e/ 3 1/2 Min. später: systolischer Stillstand.

Beim schliesslichen systolichen Herzstillstand contrahiert sich die Kammer mehr als bei der systolischen Contraction in der Normalperiode. Fig. 5. zeigt besonders deutlich die Zunahme der diastolischen Ausdehnung der Ventrikels bei eintretender Frequenzhalbierung, wie sie von STRAUB [1] schon bei der Einwirkung von Antarin auf das isolierte Froschherz beschrieben wurde. Diese Zunahme der Diastole erklärt sich nach STRAUB als directe Folge der Frequenzverlangsammung der Kammer.

Auch am *isolierten Kaninchenherz* liess sich eine kräftige systolenverstärkende Wirkung unseres Giftes nachweisen (siehe Fig. 6).

Versuch XXI. — 27-10-13. Fig. 6.

Isoliertes Kaninchenherz am Lokeschen Apparat mit Lokescher Flüssigkeit durchströmt.

Temperatur: 35° c.

A: Contractionen der Atrien. *V*: Contractionen der Ventrikel.

Systole nach oben.

(Das Herz ist ungefähr an der Vorhof-Kammergrenze an einem Glasstab nach hinten fixiert. Registiert werden die Quercontractionen von Vorhof und Kammer).

---

(1) W. STRAUB, l. c.

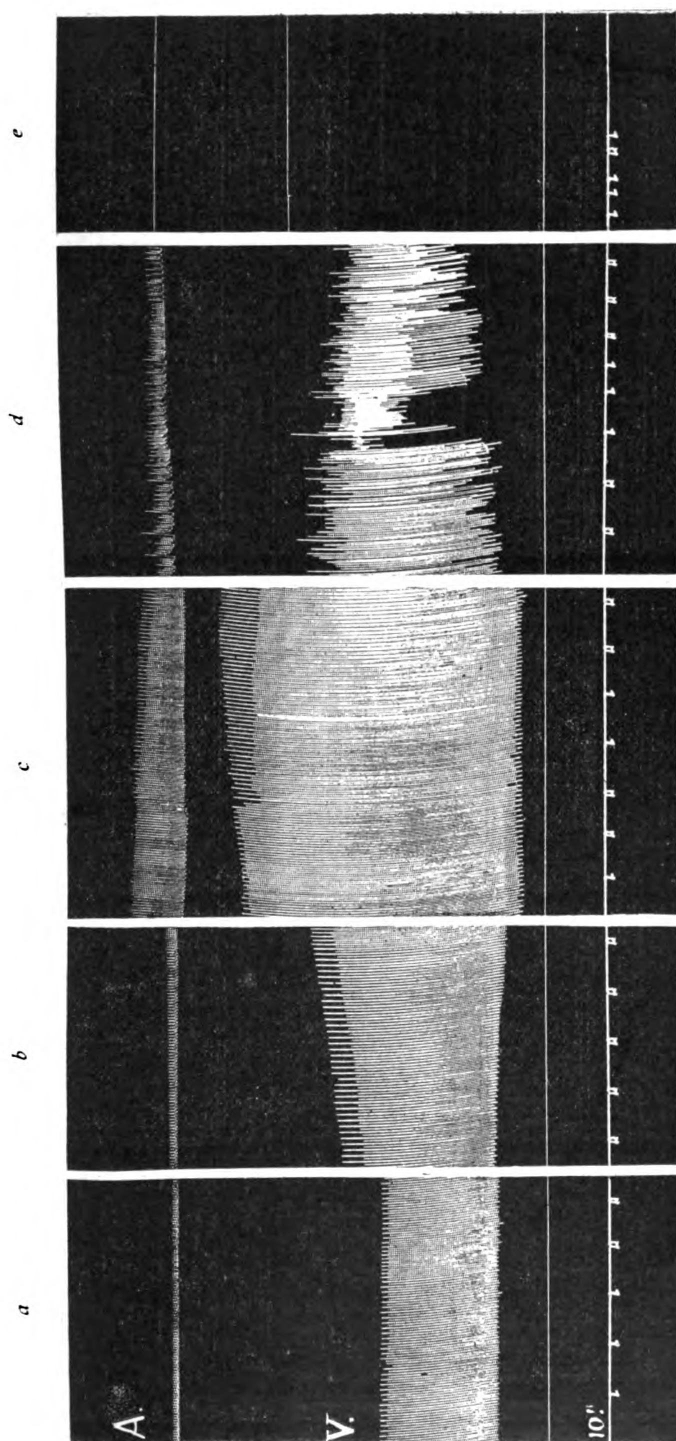


Fig. 6

a/ Normalperiode.

b/ 3 Min. nach Zufuhr der *Giftlösung*: (1,25 ccm^3 Giftlösung 4 auf 500 Flüssigkeit) deutliche Vergrösserung der Vorhofs- und Kammersystolen.

c/ 3 1/2 Min. später: enorme Vergrösserung der Vorhofs- und Kammerschläge (Vertiefung der Diastolen; hochgradige Zunahme der Systolen).

d/ 2 Min. später: (inzwischen sind weitere 3 ccm Giftlösung zu 300 ccm Durchströmungsflüssigkeit zugefügt worden). Contractur von Vorhof und Ventrikel. Deutliche Unregelmässigkeiten der Vorhöfe, starke der Ventrikel. Ventrikelschläge zeitweite schneller als die der Vorhöfe.

e/ 23 Min. später: systolischer Stillstand der Vorhöfe und Kammern.

Gleich nach Beginn der Durchströmung des Herzens mit Giftlösung beginnt eine Vergrösserung der Herzcontractionen, hervorgerufen durch eine Verstärkung der Systole sowohl als durch eine, weniger bedeutende, Zunahme der diastolischen Erschlaffung. Dieser Effect ist an Kammer *und* Vorhofi nachweisbar. Die Grösse der Ventrikelausschläge erreicht das 2 1/2 fache der Normalperiode; die Vorhofsausschläge vergrössern sich in der gleichen Zeit auf mehr als das 7 fache. Wir sehen hier also ein ausgesprochenes « therapeutisches Stadium » der Giftwirkung eintreten.

Nach eingetretenem Kammerstillstand schlagen die Vorhöfe in regelmässig alternierender Schlaghöhe noch einige Zeit weiter; nach ihrem Stillstand zeigen sie keine weitere Contractionen mehr. Wohl aber tritt im Verlauf der nächsten 18 Min. noch eine beträchtliche Contraction der stillstehenden Kammern ein. Vorhof und Kammerkurve stehen, wie beim Froschherzen, nach dem Eintreten vollständiger Retraction über dem bei der normalen Systole erreichten Niveau.

b/ Wirkung auf den Blutdruck.

Zeigten die angeführten Herzversuche schon deutlich die Anwesenheit einer digitalisähnlich wirkenden Substanz in unserm Pfeilgifte, so wurde dies durch eine Reihe von Versuchen, in welchen sich bei Kaninchen und Katzen eine deutliche blutdrucksteigernde Wirkung feststellen liess, noch bestätigt. Wir geben hiefür 4 Kurven als Beleg.

Versuch XI. — 16-10-13. Fig. 7.

Kaninchen 2100 gr.

1 gr pro kg Urethan per os.

Registrierung der Atmung (R) von einem Seitenrohr der Trachealkanüle mit Marey'schem Tambour.

Blutdruck (B D) mit dem Hg-manometer aus der Carotis.

Zeit in Sekunden.

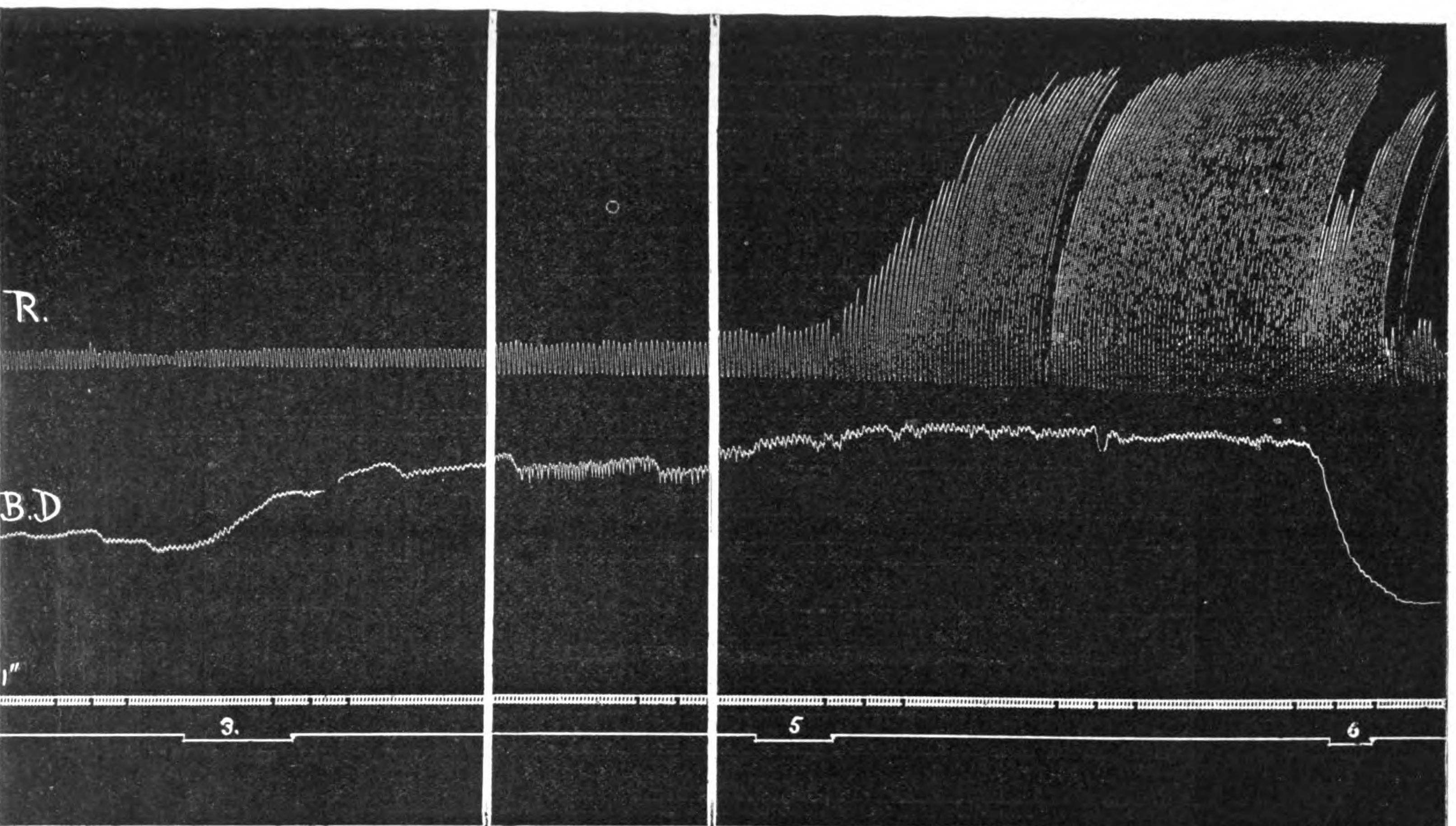


Fig. 7.

a/ Normalperiode. Blutdruck 52 mm Hg. Bei 3.) Injection von 1 ccm Giftlösung 3 intravenös. Ansteigen des Blutdrucks bis auf 85 mm Hg.

b/ 1 1/2 Min. später : deutliche Zunahme der Atemexcursionen ; Vaguspulse.

c/ 4 Min. später : (in der Zwischenzeit ist noch 1 ccm Giftlösung intravenös iniciert worden) bei 5 injection eines 3ten ccm Giftlösung ; Blutdruck steigt auf 100 mm Hg ; es kommt zu ganz enormer Erregung der Atmung. Bei 6.) Injection von 0,4 cmm Giftlösung : Herztod ; Absinken der Blutdruckkurve, während die Respiration noch eine Zeitlang weiter geht.

a *b* *c*

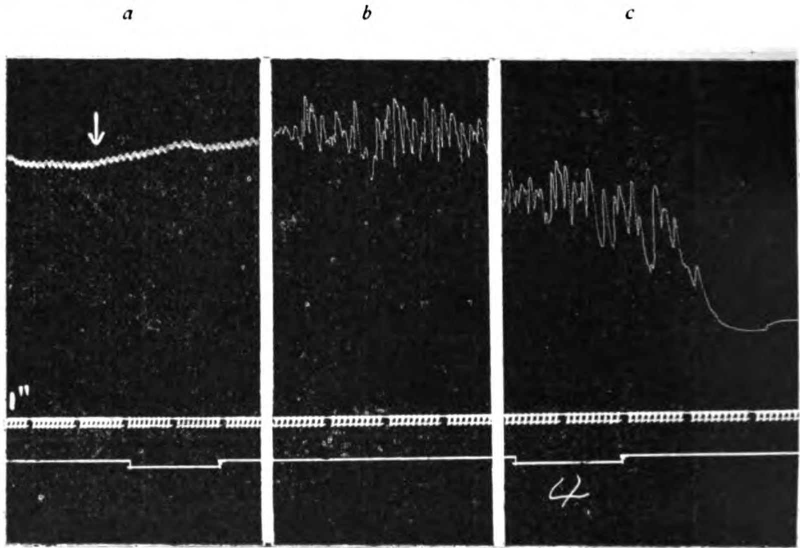


Fig. 8

Versuch XV. — 18-10-13. Fig. 8.

Kaninchen 2900 gr.
Urethannarkose.
Doppelzeitige Vagotomie ; Blutdruck aus der Carotis.

a/ Blutdruck 94 mm Hg. Bei ↓ Injection von 1 ccm Giftlösung 3 in die Jugularis. Sofort beginnende Blutdrucksteigerung.

b/ 4 Min. später : (unterdessen sind 2 weitere ccm Giftlösung 3 injiciert worden) mittlerer Blutdruck 114 mm Hg ; starke Unregelmässigkeiten.

c/ 3 Min. später : Blutdruck 70 mm Hg ; Unregelmässigkeiten. Bei 4.) Injection eines 4ten ccm Giftlösung. Herztod.

Versuch XXII. - 28-10-13. Fig. 9.

Katze 1250 gr.
Aethernarkose ; Tracheotomie.
Vagi intact.
Blutdruck aus der Carotis.

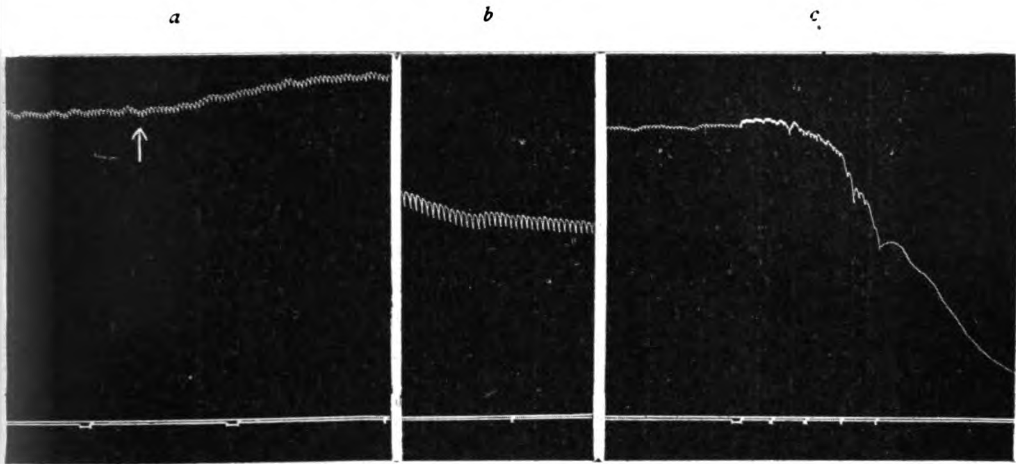


Fig 9.

a/ Normalperiode. Puls 216. Blutdruck 138 mm Hg. Bei ↑ Injection von 0,3 ccm Giftlösung 4 in die Jugularis. Blutdruck steigt auf 150 mm Hg.

b/ (Inzwischen sind nochmals 0,3 ccm Lösung 4 iniciert worden). Starke Pulsverlangsamung (156 pro Min.) durch Vaguswirkung.

c/ (Inzwischen sind 0.5 ccm Giftlösung iniciert). Puls wieder schnell (Vaguslähmung).

Blutdruck ist wieder auf 132 mm Hg gestiegen. Schneller Herztod.

Versuch XII. — 17-10-13. Fig 10.

Katze 1150 gr.

Dezerebriert. Spontanatmung, registriert mit Marey'schem Tambour von einem Seitenrohr der Trachealkanüle aus.

Doppelseitige Vagotomie.

Blutdruck aus der Carotis.

Zeit: Secunden.

a/ Normalperiode. 128 mm Hg. Atemfrequenz 12 pro Min.

b/ 2 Min. nachher: nach Injection von 1 ccm Giftlösung 3 in die Jugularis, bei 2.) zweite Injection von 1 ccm. Blutdruck steigt auf 150 mm Hg. Keine Pulsverlangsamung. Vergrösserung der Atmungsexcursionen. Atemfrequenz unverändert.

c/ 1 Min. später: 2 Anfälle von heftigster Atemerregung mit Beschleunigung und starker Vergrösserung der Excursionen.

Bei 3.) Injection eines 3ten ccm Giflösung; darauf Herztod bei Fortdauer von krampfhaften Atembewegungen.

Bei Kaninchen und Katzen sehen wir nach Injection kleiner Dosen Gift regelmässig Blutdrucksteigerung auftreten, welche sich bei Wiederholung der Injektion zu verstärken pflegt. Nach Überschreitung der tötlichen Dosis tritt steiler Abfall des Blutdrucks bis auf den

Nullwert infolge Versagens des Herzens ein. Dem Herztod gehen, besonders beim Kaninchen, starke Unregelmässigkeiten der Pulse voraus. Blutdrucksenkung *ohne* vorausgehende Steigerung, wie sie SELIGMANN unter seinen Versuchen mit Ipoh beobachtet hat, erhiel-

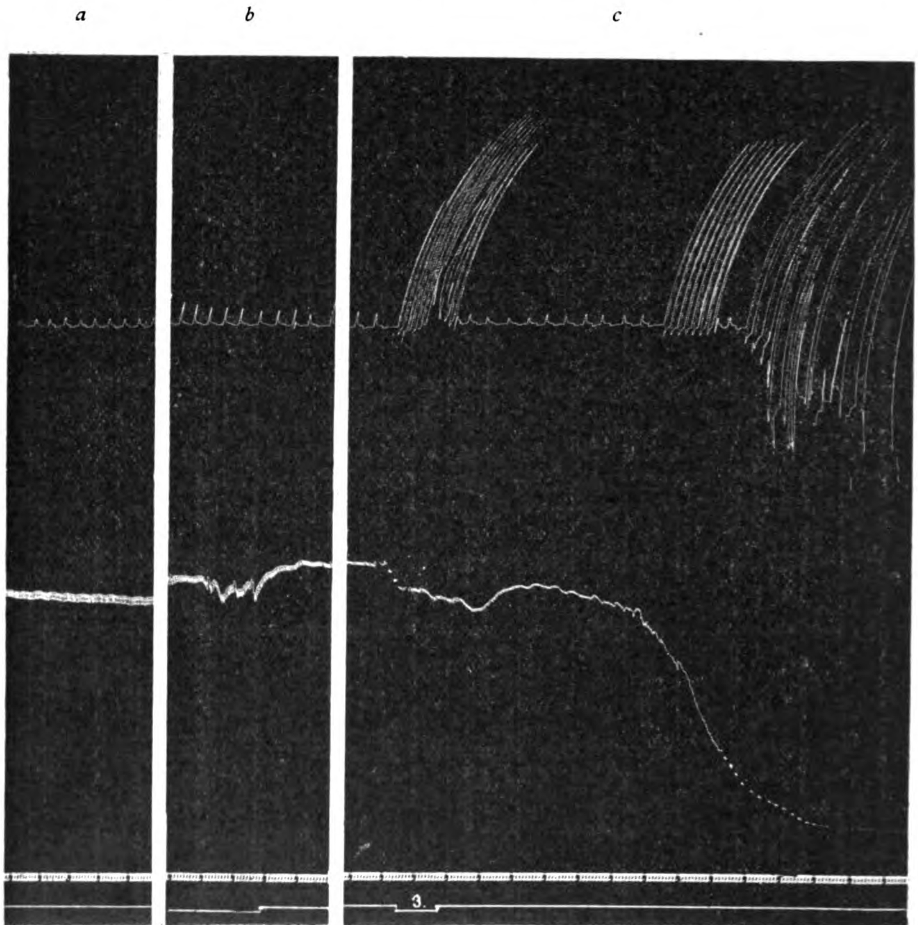


Fig. 10.

ten wier nie. Wohl aber sahen wir bei der *nicht* vagotomierten Katze (Fig. 9) nach anfänglichem Ansteigen des Blutdrucks im weitern Verlauf des Versuches eine beträchtliche Senkung eintreten, hervorgerufen durch starke Pulsverlangsammung (Vaguspulse). Auch durch weitere Giftgaben konnte diese Senkung nicht mehr völlig aufgehoben werden. Ein gleiches Verhalten der Blutdrucks beschreibt CUSHNY[1] als « second stage » der Wirkung von Digitaliskörpern.

---

[1] A. R. CUSHNY. *Textbook of Pharmakology*. Pg. 448.

2. — Wirkung auf die Atmung.

In zwei unserer Blutdruckversuche konnten wir an decerebrierten Tieren das Auftreten einer hochgradigen Atemerregung verzeichnen. Bei der Katze, (Fig. 10) trat dieselbe kurz vor dem Herztod ganz plötzlich auf, nach einem einmaligen vorangegangenen kürzeren Anfall, während sie sich beim Kaninchen (Fig. 7) mehr allmählich aus einer Zunahme der Atemtiefe bei stärker werdender Arrythmie des Pulses entwickelte. In beiden Fällen überdauerte die krampfhafte Atmung den Herztod um einige Secunden.

3. — Wirkung auf die Nerven erregbarkeit.

Zur Bestätigung unserer früherer Versuche, in welchen sich nie eine deutliche Herabsetzung der Nervenerregbarkeit gefunden hatte, wurde während eines Blutdruckversuches am Kaninchen eine genaue Prüfung derselben mit nach Kronecker geaichtem Inductionsapparat vorgenommen. Auch hier liess sich keine nennenswerte Herabsetzung der Erregbarkeit constatieren, wie folgender Auszug aus dem Versuchsprotokoll zeigt :

Versuch IX. — 16-10-13.

Kaninchen 2100 gr.
Urethannarkose 1 Gr. pro Kg.
Versenkelektrode am rechten Nervus ischiadicus.
Kronecker 10 (1 Accumulator) giebt gute Muskelkontraktionen.
1) : Inject. von 1 ccm. Lösung 3.
Zuckung +.
2) : Inject. von 1 ccm Lösung 3.
Zuckung minimal.
3) und 4) : Je 1 ccm Lösung.
Herztod.
Kronecker 50 : Zuckung +
Kronecker 20 : Zuckung +
Kronecker 10 : Zuckung O
Kronecker 15 : Grenzwert.

4. — Wirkung auf den Darm.

In allen früheren Untersuchungen über Upas Antiar finden wir als konstantes Vergiftungssymptom beim Warmblüter Erbrechen und Durchfälle erwähnt; auch bei unsern Versuchen wurde dies fast nie

vermisst. Versuche am überlebenden Säugetierdarm bewiesen, dass diese Erscheinungen auf eine *directe* Darmwirkung des Giftes zurückzuführen sind.

Die erhaltenen Kurven sind typisch für die Wirkung von Digitaliskörpern auf den überlebenden Darm, wie sie früher von MAGNUS [1] und KRESS [2] beschrieben wurde. Schon NASSE [3] hatte nach intravenöser Injektion von Antiarin beim Kaninchen Erregung und später Lähmung der Darmtätigkeit eintreten sehen; er führte jedoch diese Erscheinungen ausschliesslich auf das Schlechterwerden der Circulation zurück.

Versuch XXIV. — 19-11-13. Fig. 11.

3 Isolierte Dünndarmschlingen (A, B, C) vom Kaninchen in je 100 ccm Tyrode'scher Flüssigkeit bei 39° C.

A. — Bei 1.) Zusatz von 0,2 ccm Giftlösung 5 : Tonuszunahme. Bei 2.) Zusatz von 0,3 ccm Giftlösung 5 : weitere Tonuszunahme, Contractur, dann allmähliche Erschlaffung. Bei 3.) Zusatz von 0.5 ccm Giftlösung 5 : allmählicher Stillstand in erschlafftem Zustand.

B. — Bei 4.) Zusatz von 0,5 Lösung 5 : Hochgradige Tonuszunahme, darauf Absinken der Curve unter Verminderung der Pendelbewegungen.

C. — Bei 5.) Zusatz von 0.1 ccm Giftlösung 5 : allmähliche Tonuszunahme bei fortdauernd guter Pendelbewegung.

5. — Relative Unschädlichkeit des Giftes bei Aufnahme per os.

Bedeutend weniger heftig als bei Einverleibung auf dem Blutwege scheinen die Upasgifte bei der Aufnahme per os zu wirken; diese Eigenschaft erst macht sie für die Jagd geeignet. Auch scheuen sich die Eingeborenen der ostinidischen Inseln nicht, das Fleisch von durch Giftpfeile erlegten Tieren zu verzehren. Sie entfermen jedoch diejenigen Teile der Tieres, welche in unmittelbaren Contact mit dem Giftpfeile gestanden hatten. Die Unschädlichkeit vergifteten Fleisches wird durch folgenden Versuch demonstriert.

Versuch XXII.

Ein Kaninchen, 1500 gr. schwer wird in leichter Aethernarkose, durch Einbringen eines Giftpfeiles getötet. Tod in 30 Min. unter typischen Erscheinungen.

---

(1) R. MAGNUS. Wirkungsweise und Angriffspunkt einiger Gifte am Katzendarm. *Archiv f. d. ges. Physiologie*. B. 108. 1905.

(2) K. KRESS. Wirkungsweise einiger Gifte auf den isolierten Dünndarm. u. s. w. *Archiv f. d. ges. Physiologie*. Bd. 109. S. 1, 1905.

(3) NASSE, Beiträge zur Physiologie der Darmbewegungen. Leipzig, 1866, pg. 65.

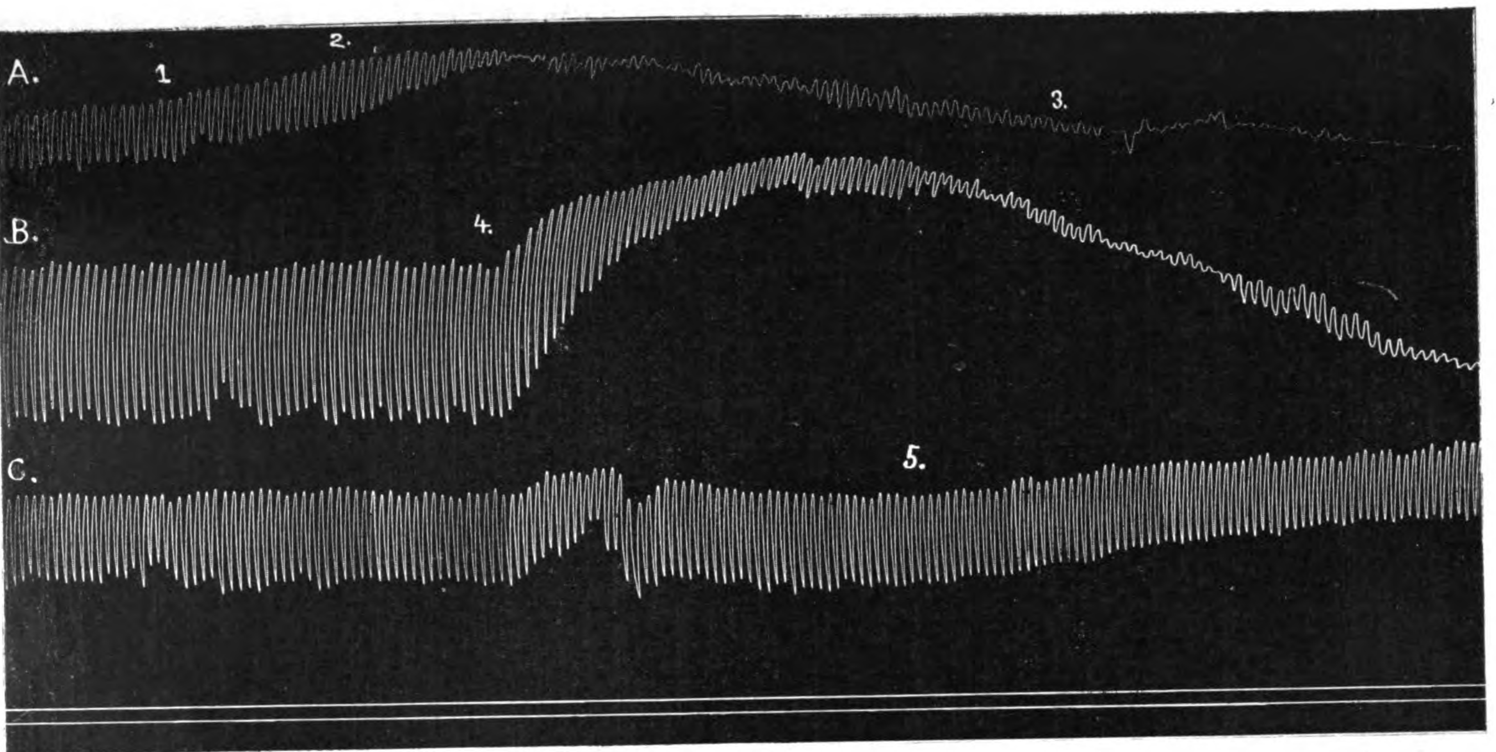


Fig. 11.

Das gesamte Fleisch, mit Knochen, Herz, Leber und Nieren wird, in gekochtem Zustand, einem seit 24 St. hungernden *Hunde* verfüttert. In Verlauf der nächsten 3 × 24 Stunden sind am diesem Hund nicht die geringsten Vergiftungssymptome zu beobachten.

Nachdem durch den Tierversuch die reine « Digitalis- » wirkung unseres Giftes sicher gestellt war, sollte der Versuch gemacht werden, den wirksamen Bestandteil chemisch zu isolieren.

Eine Reihe von frühern Untersuchern, LEWIN, GEIGER, BOORSMA, SELIGMANN, haben in Borneopfeilgiften *Antiarin* nachgewiesen, (z. T. neben Strychnin und Brucin) das Glucosid, welchem auch ein Teil der Pfeilgifte von Malakka und Java, sowie der in früheren Jahren erhältliche Milchsaft des javanischen Giftbaumes Antiaris toxicaria Lesch. ihre Digitaliswirkung verdanken.

Unser Augenmerk hatte sich also zunächst auf den eventuellen Nachweis von Antiarin zu richten. (Infolge des geringen zur Verfügung stehenden Materials, ca. 150 dünn mit Giftmasse betrichene Pfeile, musste mit Vorsicht nach bewährten Methoden vorgegangen werden).

Zunächst wurde ein Teil der Pfeile nach der von BOORSMA (1) für die Untersuchung der NIEUWENHUIS'schen Pfeilgifte verwendeten Methode bearbeitet.

45 Pfeilspitzen wurden im Soxhletapparat mit 1. Petrolaether, dann lange Zeit mit 2.) alkoholfreiem Chloroform und zuletzt mit 3.) Chloroform + Alkohol extrahiert. Im Gegensatz zu BOORSMA'S Resultat ging dabei die wirksame Substanz völlig in den Chloroformextract (2.) über.

Dieser Extract wurde, nach Abdampfen des Chloroforms, in saurem Wasser aufgenommen und mit Benzol geschüttelt. Im Benzol liess sich weder Strychnin noch Brucin nachweisen. Ein kleiner Teil der verbleibenden schwach sauren Lösung erzeugte systolischen Herzstillstand beim Frosch nach subcutaner Injection. Eine weitere Reinigung der stark braum gefärbten Flüssigkeit (durch Kochen mit Tierkohle, Dialysieren durch Collodiumschläuche) gelang nur in geringem Masse.

Die verdünnte Flüssigkeit gab die für Antiarin von WEFERS BETTINK (2) und KILIANI (3) angegebenen Reactionen (orangegelbe Färbung einer Lösung von Natriumpikrat in der Hitze : braunrote Färbung von eisenhaltiger conc. Schwefelsäure). Kristalle wurden jedoch *keine* erhalten.

---

(1) W. G. BOORSMA, l. c.
(2) WEFERS BETTINK, l. c.
(3) KILIANI, l. c.

Ebensowenig gelang es, nach der Methode, welche KILIANI 1896 für die Gewinnung von Antiarin aus Milchsaft von Antiaris toxicaria benützt hatte, Antiarin kristallinisch zu erhalten.

Die Giftmasse von 30 Pfeilen wurde in möglichst wenig Wasser gelöst. Durch Ausschütteln dieser Lösung mit Aether und Reinigung durch mehrmalige Alkoholfällung wurde eine dunkelbraun gefärbte Lösung erhalten, aus welcher sich mit basischem Bleiacetat der braune Farbstoff beinahe völlig ausfällen liess. Nach Ausfällung des überschüssigen Bleis verblieb eine kaum gefärbte Lösung.

Dieselbe verursachte systolischen Stillstand des Froschherzens. Sie gab die Antiarin-Reactionen mit Natriumpikrat und Fe-haltiger Schwefelsäure, *sowie mit wässriger Tanninlösung einen in Alkohol löslichen, weissen Niederschlag*, jedoch trat *keine Kristallisation* ein. Die Nicht-Kristallisierbarkeit und die Fällbarkeit mit Tannin unterscheidet die wirksame Substanz des von mir untersuchten Pfeilgiftes von dem typischen MULDER-KILIANI'schen Antiarin.

Ausser Antiarin sind nun von einigen Autoren aus Antiargiften, sowie auch aus Milchsaft von Antiaris toxicaria, Substanzen dargestellt worden, welche die physiologische Wirkung des Antiarins besitzen und z. T. auch dessen Reactionen geben, jedoch nicht kristallisierbar sind. Wir lassen eine kurze Übersicht der uns zugänglichen Litteraturangaben folgen.

PELLETIER et CAVENTOU (1) erhielten aus Upasgift von LESCHENAULT, beim Versuch, das wirksame Princip zu isolieren, une matière amère sous forme de masse granuleuse et comme cristalline.

Diese Substanz war leicht löslich in Wasser und Alkohol, *fällbar durch Tannin*; der dabei auftretende Niederschlag in Alkohol löslich.

WEFERS BETTINK (2) fand sodann in einem javanischen Pfeilgift neben Antiarin eine durch Tannin fällbare, leicht wasserlösliche hellgelbe Substanz Oepaïne, die chemisch wie Antiarin reagierte, jedoch nicht krystallisierbar war; durch Kochen mit HCl war aus ihr ein Zucker abspaltbar.

In einem digitalisähnlich wirkenden Pfeilgift, welches KÜKENTHAL (3) in Nordborneo hatte erwerben können, vermochten, wie oben erwähnt, LEUBSCHER und KNORR kein Glucosid, also kein Antiarin nachzuweisen.

Bei der Untersuchung von 19 Antiargiften verschiedenen Herkunft fand GEIGER (4) 12 mal neben Antiarin ein durch Alkaloidreagentien fällbares Herzgift. Der Tanninniederschlag dieser Substanz war in Alkohol löslich.

1903 konstatierte WEFERS BETTINK und v. d. HAAR (5) in einem

---

(1) PELLETIER et CAVENTOU. L'upas Antiar. *Annales de physique et de chimie*. B. 26. S. 57, 1824.

(2) WEFERS BETTINK, l. c.

(3) W. KÜKENTHAL, l. c.

(4) P. GEIGER, l. c.

(5) WEFERS BETTINK und A. W. v. d. HAAR. *Pharm. Weekblad*. Nr 33, 1903.

Borneo-Pfeilgift neben Antiarin wieder Oepaïne; in einem anderm Gifte gleicher Herkunft, welches raschen systolischen Herzstillstand beim Froche hervorrief, konnte von WEFERS BETTINK und LEGEWISCH (1) neben Strychnin und Brucin eine nicht näher bestimmbare giftige Substanz dargestellt werden.

Bei der Verarbeitung mehrerer Kilogramm von Antiarismilchsaft erhielt KILIANI (2) ausser kristallinischem α- und β-Antiarin eine beträchtliche Menge durch Tannin fällbarer, nicht krystallinischer Substanz, die in den gleichen Dosen wie α-Antiarin beim Froschherz systolischen Stillstand bewirkte. KILIANI nannte diese Substanz *γ-Antiarin*.

Da wir nach unsern vergeblichen Versuchen, krystallinisches Antiarin aus unserem Pfeilgifte zu isolieren, daran denken mussten, die darin enthaltene wirksame Substanz könnte dem KILIANI'schen γ-Antiarin nahestehen, verarbeiteten wir den Rest unseres Materials genau nach den KILIANI'schen Angaben. Nach mehrmaliger Alkoholfällung der in wenig Wasser gelösten Giftmasse wurde *keine* krystallinische Substanz erhalten. Die Lösung wurde darauf mit Tannin gefällt, der entstehende Niederschlag mit Zinkoxyd ausgetrocknet. Der methylalkoholische Auszug dieser Masse enthielt 0,051 gr einer leicht gelblich gefärbten, in Wasser und Alkohol leichtlöslichen, amorphen Substanz. Dieser Körper gab die typischen Antiarinreactionen mit eisenhaltiger concentrierter Schwefelsäure und Natriumpikrat; nach mehrstündigem Kochen von ca 0,03 gr mit verdünnter Salzsäure liess sich *keine* reducierende Substanz nachweisen. 1 mgr der Substanz bewirkte, in 1 $^0/_{00}$-iger Lösung bei einer Temporarie subcutan iniciert nach 1 Stunde 26 Min. systolischen Herzstillstand; Injection von 0,8 mgr rief nur eine vorübergehende Systolenverstärkung hervor; 0,5 mgr blieben wirkungslos.

Nach alledem scheint es sichergestellt, dass das von uns untersuchte Borneopfeilgift als wirksame Substanz einem dem KILIANI'schen γ-Antiarin nahestehenden Körper enthält. Welches die genaueren Eigenschaften dieses Körpers sind, und ob eventuell daneben noch andere antiarinartige Verbindungen darin vorhanden sind, wird sich nur bei der Verarbeitung von grössern Mengen Giftmasse entscheiden lassen, als sie mir bisher zur Verfügung gestanden haben.

---

(1) WEFERS BETTINK und C. LEGEWISCH. *Pharmak. Weekblad.* Nr 38, 1903.

(2) H. KILIANI. Uber den Milchsaft von Antiaris toxicaria. *Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft.* Jahrg. 46. Nr 10, 1913.

ERGEBNISSE.

a) Ein aus der Gegend der Sangkoelirangbai in Ost-Borneo stammendes Pfeilgift erwies sich in Tierversuch als heftiges Herzgift mit reiner « Digitalis » wirkung.

In wässriger Lösung verursachte es :

1. Systolischen Herzstillstand des Froschherzens sowie des isolierten Kaninchenherzens.
2. Blutdrucksteigerung bei Kaninchen und Katze.
3. Erregung des isolierten Kaninchendarmes.

Für die gleichzeitige Anwesenheit von krampferregenden Giften waren keine Anzeichen vorhanden.

b) Bei der chemischen Untersuchung des Giftes erhielten wir eine Substanz von digitalisartiger Wirkung, welche die qualitativen Reactionen des Antarins giebt, aber wegen ihrer Nicht-Kristallisierbarkeit und ihrer Fällbarkeit mit Tannin vermutlich mit dem γ-Antiarin KILIANI's identisch ist.

Istituto di farmacologia e terapia della R. Università di Napoli
Diretto dal Prof. Pio Marfori.

Influenza dei preparati di valeriana sull'apparato cardio-vascolare

RICERCHE SPERIMENTALI

DEL

Dott. ANTONIO JAPPELLI
Assistente.

I.

Scopo delle ricerche e notizie bibliografiche.

E' noto che l'azione farmacodinamica della valeriana si esplica specialmente sul sistema nervoso e sull'apparato circolatorio.

L'influenza della valeriana sul sistema nervoso è conosciuta da tempo antichissimo e consiste in una depressione del tono del sistema nervoso centrale, che, per dosi eccessive, può giungere fino alla completa paralisi motoria e sensitiva, con abolizione della attività riflessa.

Molte ricerche sono state compiute intorno all'azione della valeriana e dei suoi principii attivi sull'apparato circolatorio.

Bock (1) somministrò ad un grosso cane, per via endovenosa, decotto di valeriana, preparato di recente, e notò solo un forte abbassamento della pressione sanguigna ma non variazione della frequenza cardiaca. A questo esperimento però, come osserva giustamente Kionka (2), non si può assegnare un gran valore, non essendo riferita nè la concentrazione del decotto adoperato nè la quantità del liquido iniettato, nè la velocità dell'iniezione.

---

(1) Bock E. Experimente über die Wirkungsweise der Radix Valerianae. — Inaug. Diss. Göttingen, 1874.

(2) Kionka B. Die Wirkung des Baldrians. — *Arch. intern. de pharmacodyn. et de thér.*, XIII, 215-244, 1904.

POUCHET e CHEVALIER (1) in un cane del peso di Kg. 9,500, al quale avevano somministrato per via endovenosa cm³ 20 (diluiti a cm³ 100 con soluzione fisiologica) di succo di valeriana, corrispondenti a grammi 20 di radice fresca, osservarono diminuzione del numero delle contrazioni cardiache con abbassamento della pressione sanguigna. Gli stessi autori (2), poi, avendo ripreso lo studio di tale questione, poterono verificare che la valeriana agisce unicamente sul sistema nervoso centrale e non ha alcuna influenza sulle estremità periferiche, sia degli acceleratori sia dei moderatori. L'abbassamento della pressione sanguigna è dovuto sopra tutto a una diminuzione di tonicità, più tardi ad una paralisi dei vasomotori.

KIONKA (3) somministrando per via endovenosa, in conigli, piccole quantità (cm³ 5) di infuso di valeriana 10 % preparato di recente, osservò un debole innalzamento della pressione sanguigna, col quale si accompagnava un aumento di ampiezza delle singole oscillazioni cardiache della pressione. Per dosi un po' più forti si aveva, invece, lieve diminuzione della pressione. Caratteristico è il comportamento della curva emochimografica: nel tracciato, dopo l'iniezione, compaiono oscillazioni regolari (*regelmässige Schwankungen*) od onde (*Wellen*) di terzo ordine della pressione sanguigna. Per iniezioni sottocutanee di olio etereo di valeriana, poi, si ottenne diminuzione continua e progressiva della pressione arteriosa. Proseguendo le sue ricerche, il medesimo autore volle studiare le proprietà farmacodinamiche dei principali componenti dell'olio essenziale, e poté dimostrare che a due gruppi di derivati dell'acido valerianico si può assegnare l'azione della valeriana e cioè ai suoi eteri e ad alcune delle sue amidi, fra le quali preferibile, così per l'attività farmacodinamica come per il comportamento chimico, è la amide dietilvalerianica.

CHEVALIER (4) ha studiato l'azione farmacodinamica spiegata dall'alcaloide e dal glucoside da lui estratti dalla droga fresca. Mentre manca ogni influenza del glucoside sull'apparecchio cardiovascolare, l'alcaloide avrebbe un'energica azione fondamentalmente depressiva e paralizzante e puramente centrale: anche dopo somministrazione di

(1) POUCHET et CHEVALIER. — Etude pharmacologique et pharmacodynamique du suc de valériane. *Bull. Soc. de Thér.*, 1904. — *Nouveaux Remèdes*, XX, 73, 1904.

(2) POUCHET et CHEVALIER. — Action physiologique du suc de valériane sur le cœur et la circulation. — *Bull. Soc. de Thérapeutique*, 21 déc. 1904. *Nouveaux Remèdes*, XXI, 30-32, 1905.

(3) KIONKA H. Op. cit.

(4) CHEVALIER F. — Action pharmacodynamique d'un alcaloïde et d'un glucoside retiré de la racine de valériane fraiche. *C. R. Ac. Sc.* 9 mai 1907.

piccole dosi i nuclei d'origine dello pneumogastrico sarebbero paralizzati, mentre il moncone periferico di esso sarebbe ancora eccitabile.

Come appare dalle riferite ricerche, sebbene non manchino indagini pregevoli compiute sull'azione farmacodinamica della valeriana e dei derivati di essa sull'apparato cardiovascolare, tuttavia i risultati ottenuti non sono assolutamente concordanti e però ho accettato con piacere il consiglio del Prof. Marfori di compiere nuove ricerche sistematiche allo scopo di chiarire qualche punto ancora controverso.

II.

Ricerche emochimografiche.

Nei miei esperimenti ho adoperato per lo più cani di medio peso (Kg. 7-12) che ordinariamente erano immobilizzati con iniezione endovenosa di soluzione diluita di curaro o di soluzione satura di cloralosio e nei quali si stabiliva la respirazione artificiale mediante un soffietto mosso da motore elettrico. Una delle carotidi dell'animale era isolata e connessa con un manometro tipo Ludwig, scrivente su un poligrafo a carta continua. Le preparazioni di valeriana da me sperimentate sono state l'infuso di valeriana all'1 %, preparato volta per volta (adoperando, anzichè l'acqua distillata, la soluzione fisiologica di cloruro di sodio), l'estratto fluido di valeriana, il succo di valeriana preparato dalla radice fresca col metodo di POUCHET e CHEVALIER e che si trova in commercio sotto il nome di « Energetene di valeriana », e l'olio essenziale di valeriana. Per ciò che riguarda la via d'introduzione dei suddetti preparati, l'infuso fu d'ordinario somministrato per via endovenosa, l'estratto fluido ed il succo di valeriana per via sottocutanea. L'olio essenziale fu iniettato sotto cute in soluzione a parti eguali (in volume) in olio di mandorle dolci, o, per via endovenosa adoperando la soluzione satura in liquido fisiologico di Ringer, il quale lo discioglie nella proporzione di circa 1 : 6000. Per iniettarne nelle vene dosi maggiori, non potendo adoperare i comuni solventi grassi, per il pericolo della formazione di emboli, ho tentato di adoperare un liquido fisiologicamente circolante, ricco di grasso, quale è il chilo. A tale scopo alimentai un cane di gran mole con una razione abbondante di grasso e di carne, e, mentre l'animale era in piena digestione, lo operai di fistola indiretta del dotto toracico attraverso la vena succlavia (1), ottenendo una notevole

---

(1) JAPPELLI G. Nuovo processo di fistola indiretta del dotto toracico attraverso la vena succlavia. *Atti della R. Acc. med. chir.* Napoli 1905. *Zentralbl. f. Physiol.*, XIX, Nr 6, 1905.

quantità di chilo. Aggiunta ad esso, l'essenza di valeriana formava un miscuglio omogeneo, che per un certo tempo rimaneva stabile, prestandosi ad essere perfettamente iniettata nelle vene. Ma poichè anche questo metodo non fornì risultati soddisfacenti, preferii, per l'impiego di alte dosi, ricorrere alla somministrazione per via sottocutanea.

In una prima serie di esperimenti ho voluto determinare l'influenza dei diversi preparati di valeriana, a dosi ora moderate, ora alte, sull'apparecchio cardiovascolare nel cane normale. Riferisco i seguenti sette esperimenti che mi sembrano, fra gli altri, i più dimostrativi.

TABELLA I.

Tempo	Osservazioni	Pressione arteriosa media in mm Hg	Frequenza delle oscillazioni cardiache della pressione in 1'
Ore 15,10'		105	168
» 15,12'	Iniez endovenosa di cm³ 5 di infuso di valeriana 1 %		
» 15,15'		104	147
» 15,22'		114	138
» 15,27'		117	126
» 15,37'		117	132
» 15,42'		112	123
» 15,43'	Iniez. endovenosa di cm³ 15 di infuso di valeriana		
» 15,45'		112	120
» 15,50'		110	117
» 15,55'		110	117
» 16,3'		108	108
» 16,10'		107	105
» 16,16'		104	105
» 16,28'		100	99
» 16,43'		98	99
» 17,6'		100	144

Esperimento I.

Cane del peso di Kg. 13.000, cloralosato. — Respirazione artificiale. Influenza della iniezione endovascolare di piccole dosi di infuso di valeriana sulla pressione carotidea.

Appena stabilita la respirazione artificiale, e dopo aver ottenuto il tracciato normale della pressione carotidea, si iniettano per la vena crurale cm^3 5 di infuso di valeriana 1 %, pari a g. 0,05 di droga secca.

Dalla tabella (Tabella I) qui riportata, nella quale sono segnati i valori della frequenza cardiaca e della pressione media carotidea, appare evidente che, dopo l'iniezione endovenosa di infuso di valeriana, si nota una discreta diminuzione della frequenza cardiaca, dapprima accompagnata da lieve aumento della pressione arteriosa (Figura I) la quale, in seguito,

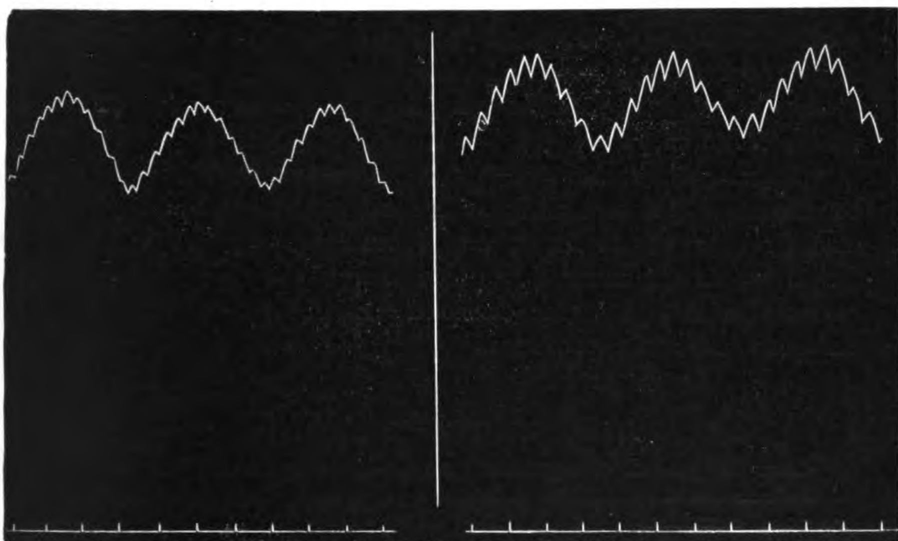


Figura I — Esperimento I. — Tracciato emochimografico: a sinistra, all'inizio dell'esperimento, a destra, 15' dopo l'iniezione endovenosa di cm^3 5 di infuso di valeriana. Lieve aumento della pressione arteriosa media, diminuzione di frequenza delle oscillazioni cardiache. Tempo = 1''. — (Grandezza naturale).

accenna a ritornare alla norma. Decorsa mezz'ora dall'iniezione, quando la frequenza è di circa 123 pulsazioni per 1', e la pressione è discesa a 112 mm. Hg. procedo ad una seconda iniezione di cm^3 15 del medesimo infuso, corrispondenti a grammi 0.15 di radice di valeriana, ed osservo un'ulteriore diminuzione della frequenza cardiaca, questa volta però la pressione continua regolarmente, sebbene lentamente, a discendere.

Più tardi, dopo 1 h. 23' dalla seconda iniezione cresce nuovamente la frequenza cardiaca e la pressione carotidea tende a risalire.

I fenomeni osservati nel corso dell'esperimento non presentano alcuna difficoltà di spiegazione. La diminuzione di frequenza delle oscillazioni cardiache e la maggiore ampiezza di ciascuna di esse non può essere prodotta che da una leggera eccitazione dell'apparato

cardio-inibitore. Nè il lieve aumento della pressione carotidea depone per un aumento della forza sistolica, in quantochè esso è del tutto transitorio e però non può che riferirsi ad una fugace influenza vasocostrittoria, come dimostra il fatto che in breve l'abbassamento della pressione arteriosa riprende il suo decorso, in relazione con la precitata azione cardio-moderatrice.

S'intende che la seconda iniezione, benchè contenente una maggior quantità di principio attivo, si dimostri meno efficace, essendo noto che l'eccitabilità del centro cardio-inibitore si abbassa piuttosto rapidamente. La qual cosa dà ragione anche dell'ultima fase dell'esperimento, nella quale, dileguatosi lo stato di eccitazione dell'apparecchio cardio-moderatore, la frequenza cardiaca è cresciuta, e, parallelamente, la pressione arteriosa tende ad elevarsi. Si può quindi concludere che l'infuso di valeriana ha rinforzato per un tempo non breve l'influenza cardio-inibitoria.

Sebbene il riferito esperimento non permetta di trarre alcuna conclusione sopra una più precisa localizzazione di tale azione farmacodinamica, si può fin da ora affermare che l'influenza precitata, per la sua durata notevole, fa piuttosto supporre un più elevato tono centrale, anzichè la fugace azione cardio-inibitoria che può derivare da una stimolazione periferica.

Esperimento II.

Cane del peso di chilogrammi 9,000, non sottoposto ad anestesia.

Influenza della iniezione endovenosa di estratto fluido di valeriana sulla pressione carotidea.

Dopo avere raccolto il tracciato normale della pressione arteriosa, inietto per la vena crurale cm^3 1,5 di estratto fluido di valeriana, diluiti a cm^3 10 con soluzione fisiologica. Il decorso temporale delle variazioni della pressione arteriosa media e della frequenza delle oscillazioni cardiache della pressione è riferito nella tabella seguente (Tabella II).

TABELLA II.

Tempo	Osservazioni	Pressione arteriosa media in mm. Hg.	Frequenza delle oscillazioni cardiache della pressione in 1'
Ore 15,5'		173	177
» 15,6'	Iniez. endovenosa di cm^3 1,5 di estratto fluido di valeriana		
» 15,7'		190	162
» 15,11'		190	144
» 15,20'		186	120

Dai valori su riportati appare che, subito dopo l'iniezione, la pressione arteriosa si eleva notevolmente e, solo più tardi, tende a ritornare alla norma.

La frequenza delle oscillazioni cardiache della pressione diminuisce progressivamente. L'andamento del tracciato emochimografico è analogo a quello dell'esperimento precedente, e non diversa ne è l'interpretazione.

Esperimento III.

Cane del peso di Kg. 9,500, cloralosato. Respirazione artificiale. — Influenza dell'iniezione sottocutanea di succo di valeriana (energetene di valeriana) sulla pressione carotidea.

La quantità di farmaco somministrata per via sottocutanea (cm^3 5) equivale a grammi 5 di radice di valeriana fresca.

Questa volta l'azione sul cuore si lascia appena notare; al contrario, è rilevante l'influenza sui vasi, che si manifesta con la comparsa di caratteristiche curve di terzo ordine, molto ampie, e comprendenti ciascuna da sei a sette curve respiratorie.

Non sembra dubbia l'origine centrale di simili curve, le quali, secondo ogni probabilità, sono dovute ad oscillazioni del tono del centro generale vasomotore ed appaiono non di rado nelle sindromi tossiche di origine prevalentemente bulbare.

Esperimento IV.

Cane del peso di Kg. 7,500, cloralosato. — Respirazione artificiale. Iniezione endovenosa di soluzione satura di essenza di valeriana in liquido di Ringer.

Dopo avere ottenuto il tracciato della pressione carotidea, e mentre il poligrafo rota, si iniettano per la vena crurale cm^3 5 di essenza di valeriana in liquido di Ringer. Secondo quanto ho detto più sopra, la quantità totale di essenza di valeriana iniettata in questo modo è minima: essa è, tuttavia, sufficiente a provocare una lieve diminuzione di frequenza cardiaca, senza che per altro la pressione media arteriosa si modifichi.

Questo esperimento conferma l'azione fondamentale fisiologica dell'essenza di valeriana, quella cardio-moderatrice, e dimostra che essa ha luogo già in maniera contemplabile con dosi minime del farmaco, mette poi in evidenza che con tali dosi minime di essenza si ottiene un'influenza pressoria, come dimostra il fatto che la curva della pressione carotidea non si abbassa malgrado l'influenza cardio-inibitoria sopra notata.

Esperimento V.

Cane del peso di Kg. 9,000, cloralosato. Respirazione artificiale. Influenza sulla pressione carotidea delle iniezioni sottocutanee di essenza di valeriana.

Dopo aver raccolta la curva emochimografica nell'animale in completa anestesia cloralosica, inietto sotto la cute dell'addome cm³ 2 di soluzione a parti eguali di essenza di valeriana in olio di mandorle.

TABELLA III.

Tempo	Osservazioni	Pressione arteriosa media in mm. Hg.	Frequenza delle oscillazioni cardiache della pressione in 1'.
Ore 14,15'		94	189
» 14.16'	Iniez. sottocutanea di cm³ 2 di essenza di valeriana in olio di mandorle (a. p. e).		
» 14.19'		104	192
» 14,21'		106	192
» 14,25'		110	186
» 14,33'		114	186
» 14,44'		113	177
» 14.48'		110	165
» 15,		106	159
» 15,17'		90	153
» 15,25'		93	135
» 15,26'	Altra iniez sottocutanea come sopra		
» 15,28'		90	135
» 15,32'		89	132
» 15,35'		86	135
» 16,5'		80	123
» 16,15'		72	117
» 16,21'		71	117
» 16,30'		68	114
» 16,37'		70	108

Decorso qualche minuto dall'iniezione si osserva un discreto ma progressivo aumento della pressione arteriosa, la quale da mm. 94 all'inizio

dell'esperimento raggiunge un massimo di mm. 114 dopo 17 dall'iniezione, poi ritorna al livello normale. Contemporaneamente la frequenza delle oscillazioni cardiache della pressione diminuisce sensibilmente e progressivamente. Decorsi 70' dalla iniezione, quando la pressione è di 93 mm. Hg. e la frequenza cardiaca di 135 pulsazioni per 1', inietto altri cm^3 2 della soluzione di essenza di valeriana: la pressione dopo ciò si abbassa progressivamente fino a 70 mm. Hg. e la frequenza delle oscillazioni cardiache scende fino a 108 per 1'. La tabella dimostra l'andamento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. (Tabella III).

Comme risulta evidente dall'esperimento surriferito, l'iniezione di essenza di valeriana ha determinato una diminuzione notevolissima della frequenza cardiaca: le oscillazioni cardiache della pressione, infatti, sono diminuite di circa la metà. Questo fatto va messo in relazione con l'influenza cardio-inibitoria, già notata nei precedenti esperimenti, e che qui appare più intensa a causa della maggior dose di essenza adoperata. Per ciò che si riferisce al comportamento della pressione media arteriosa, essa in un primo periodo s'innalza conformemente all'azione pressoria descritta più sopra; successivamente si abbassa al disotto della norma, sia a causa della diminuzione della frequenza cardiaca, sia, probabilmente, per un certo grado di vasodilatazione.

Esperimento VI.

Cane del peso di Kg. 9,500 cloralosato. — Respirazione artificiale. Influenza sulla pressione carotidea dell'iniezione sottocutanea di un'alta dose di essenza di valeriana.

Raccolto il tracciato normale della pressione arteriosa, inietto sotto la cute dell'addome cm^3 10 di soluzione a parti eguali di essenza di valeriana in olio di mandorle. Decorsi pochi minuti dall'iniezione si osserva una progressiva diminuzione della pressione arteriosa, e, contemporanemente, le oscillazioni cardiache della pressione vanno diventando meno frequenti ed alquanto più ampie. Dopo un certo tempo viene stimolato il moncone centrale dello sciatico, in antecedenza preparato, con corrente secondaria della slitta: la stimolazione resta inefficace sulla curva della pressione arteriosa. Il decorso temporale delle variazioni della pressione media arteriosa e della frequenza cardiaca è riassunta nella tabella seguente. (Tabella IV).

TABELLA IV.

Tempo	Osservazioni	Pressione arteriosa media in mm. Hg.	Frequenza delle oscillazioni cardiache della pressione in 1'
Ore 15,20'		90	114
» 15,22'	Iniez. sottocutanea di cm³ 10 di essenza di valeriana in olio di mandorle (a. p e.)		
» 15,34'		85	135
» 15.45'		70	105
» 15,52'		60	102
» 16,1'		49	99
» 16,22'		41	93
» 16,41'		34	81
» 16,55'		27	72
» 17.7'	La stimolazione con corrente faradica del moncone centrale del nervo sciatico non provoca alcuno aumento di pressione	24	75

L'interpretazione dei risultati dell'esperimento riferito è assai semplice, in quanto appare che il fenomeno più culminante, cioè la diminuzione della pressione media arteriosa, devesi a due influenze che agiscono ambedue in senso depressorio, vale a dire una lieve azione cardio-inibitrice ed una notevole dilatazione vasale. La prima influenza è dimostrata dalla diminuzione di frequenza delle oscillazioni cardiache della pressione e dalla maggiore ampiezza di ciascuna di esse, mentre, per la nota legge della mutua influenza della innervazione cardiaca e vasale, abbassandosi la pressione, avrebbe dovuto crescere la frequenza cardiaca. Ma non è dubbio, che, come mostra l'aspetto del tracciato, la detta influenza cardio-inibitrice da sè sola non potrebbe spiegare il troppo notevole abbassamento della pressione arteriosa, il quale ultimo è da riferire ad un'estesa vasodilatazione per paralisi del centro generale vaso-costrittore bulbare, come viene provato dalla mancanza del riflesso vaso-costrittore per stimolazione del moncone centrale del nervo sciatico. Non può ancora affermarsi se il meccanismo dell'accennata vaso-dilatazione, sebbene prevalentemente centrale, non sia anche, in parte, di origine periferica.

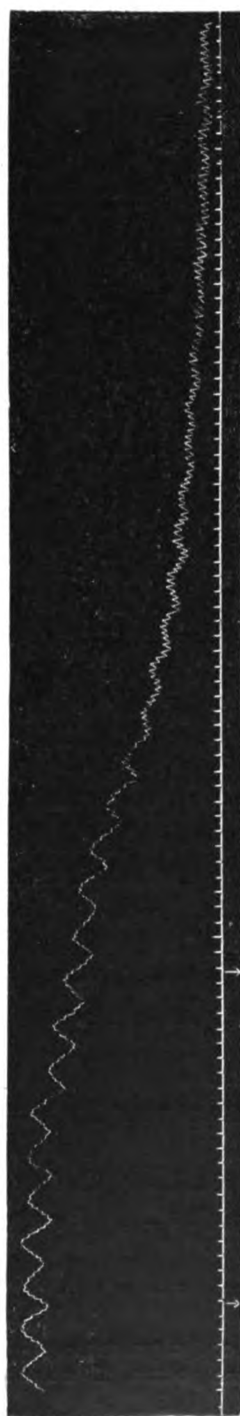


Figura II. — Esperimento VII. — Iniezione endovenosa (l'inizio e la fine sono indicati dalle frem) di alta dose di essenza di valeriana. La pressione arteriosa si abbassa progressivamente fino all'ascissa; più tardi diminuzione della frequenza cardiaca. Tempo = 1''. (Riduzione a circa 2/5 dell'originale).

Esperimento VII.

Cane del peso di Kg. 14.00 intensamente curarizzato .— Respirazione artificiale. Tracciato emochimografico, ottenuto dalla carotide sinistra. Influenza sulla pressione arteriosa dell'essenza di valeriana somministrata ad alta dose per via endovenosa.

Dopo aver curarizzato l'animale fino a completa risoluzione muscolare ed avere stabilito la respirazione artificiale, s'iniettano per la vena crurale cm^3 5 di una miscela a parti eguali di chilo e di essenza di valeriana, precedentemente ottenuto il primo da altro cane in piena digestione, attraverso una fistola indiretta del dotto toracico. Poco dopo l'iniezione, come mostra il tracciato (Figura II) la pressione carotidea si abbassa rapidamente fino a raggiungere l'ascissa. In un primo tempo, quando già è evidente l'abbassamento della pressione, non si vedono modificazioni delle curve di primo ordine, la qual cosa dimostra che in questa fase il meccanismo dell'abassamento della pressione è vascolare e non cardiaco. Ma, ben presto, le oscillazioni cardiache della pressione diventano meno frequenti e più ample i gruppi respiratori diventano meno evidenti, e la curva della pressione si avvicina alla ascissa. E evidente che in questa seconda fase entra in iscena l'eccitazione dell'apparecchio cardio-inibitore.

L'esperimento nelle sue varie fasi chiarisce il decorso temporale dei fenomeni più salienti dell'azione fisiologica dell'essenza di valeriana, vale a dire la vaso-dilatazione e l'azione cardio-moderatrice.

I riferiti esperimenti dimostrano che nell'azione farmacodinamica dei preparati di valeriana sull'apparato cardio-vascolare due fatti richiamano specialmente l'attenzione, cioè la diminuzione della frequenza cardiaca ed i cangiamenti della pressione arteriosa. La prima, almeno per le piccole e medie dosi, non è cospicua, ma costante e persistente. I secondi consistono in una influenza pressoria che appare per azione delle piccole dosi ed all'inizio dell'azione delle dosi medie : per dosi elevate si ha, invece, diminuzione della pressione media arteriosa. In altre parole, tutto induce a credere che la valeriana spieghi una moderata influenza cardio-inibitaria, ma una più rilevante azione eserciti sul sistema vaso-costrittore, che eccita dapprima, poi paralizza.

Allo scopo di meglio illustrare il meccanismo dell'influenza della valeriana sull'apparecchio cardio-vascolare ho voluto in una seconda serie di esperimenti studiarne l'azione farmacodinamica nel cane vagotomizzato ed atropinizzato.

Esperimento VIII.

Cane del peso di Kg. 9,00, cloralosato. — Respirazione artificiale. Iniezione endovenosa di soluzione satura di essenza di valeriana in liquido di Ringer.

Dopo aver raccolto il tracciato normale, s'iniettano per la vena crurale cm³ 5 di soluzione satura di essenza di valeriana in liquido di Ringer, e si assiste alle modificazioni prodotte dal farmaco, che sono, come nell' esperimento IV, diminuzione delle pulsazioni cardiache ed aumento benchè minimo della pressione. A questo punto si recidono ambo i vago-simpatici al collo, e si altropinizza l'animale (g. 0,002 di solfato di atropina per iniezione sottocutanea) ; si produce il solito aumento della pressione sanguigna, e scompare ogni indizio di cangiamenti prodotti dalla valeriana. Una seconda iniezione di soluzione satura di essenza di valeriana in liquido di Rînger resta inefficace sulla frequenza delle oscillazioni cardiache della pressione, mentre spiega una evidente azione pressoria.

L'esperimento riferito dimostra in maniera indiscutibile che i cangiamenti prodotti dall'essenza di valeriana sono di natura cardio-inibitoria, sia che essa agisca sul centro bulbare, sia che spieghi la sua influenza sul sistema cardio-inibitore intrinseco.

Da ultimo, a chiarimento dell'influenza della valeriana sulla innervazione vasale, ho creduto opportuno somministrare il farmaco dapprima in un cane operato di sezione sottobulbare, e poi in un altro intensamente cloralizzato.

Esperimento IX.

Cane del peso di Kg. 10,500. — Sezione del midollo spinale in corrispondenza del colletto del bulbo. Respirazione artificiale. Emodinamometro in rapporto con la carotide sinistra.

TABELLA V.

Tempo	Osservazioni	Pressione arteriosa media in mm. Hg	Frequenza delle oscillazioni cardiache della pressione in 1'
Ore 16,45'		43	192
» 16,46'	Iniez. sottocutanea di cm³ 10 di soluzione di essenza di valeriana in olio di mandorle dolci (a. p. e).		
» 16,52'		50	186
» 16,58'		75	180
» 17,6'		88	183
» 17,16'		93	174
» 17,26'		86	174

Dopo avere lasciato passare il tempo necessario perchè si dileguassero i fenomeni immediatamente consecutivi alla grave operazione, avendo cura di impedire il raffreddamento dell'animale, raccolgo il tracciato della pressione sanguigna e successivamente somministro per via sottocutanea cm³. 10 della soluzione a parti eguali di essenza di valeriana in olio di mandorle dolci. Anche in questo caso vi è lieve diminuzione della frequenza cardiaca, ma, al contrario, un aumento sensibile della pressione media arteriosa, che da 43 mm. Hg. raggiunge un valore più che doppio (Tabella V).

Da questo esperimento si trae la conclusione che l'azione pressoria della valeriana ha luogo anche dopo la sezione sottobulbare, vale a dire anche dopo la soppressione dell'azione tonica del centro vasocostrittore bulbare.

Gli esperimenti che seguono sono stati fatti con l'intento di escludere anche i centri vasomotori spinali e di accertare in maniera più diretta se debba essere invocata un'azione periferica.

Esperimento X.

Cane del peso di Kg. 9.750 fortemente cloralizzato. — Influenza dell'iniezione sottocutanea di essenza di valeriana in dose elevata sulla pressione carotidea.

Nel cane intensamente cloralizzato, allo scopo si sopprimere la massima parte delle influenze vasocostrittrici centrali, vangono somministrati per iniezione sottocutanea cm³ 10 della soluzione a parti eguali di essenza di valeriana in olio di mandorle. Dopo un certo tempo nel tracciato della pressione carotidea, nel quale, naturalmente, si nota una considerevole frequenza delle oscillazioni cardiache della pressione, si osserva una notevole rarefazione delle onde sistoliche, che s'inizia circa 20' dopo l'iniezione e che, decorsi altri 20', è ancora visibile.

Contemporaneamente la pressione tende ad elevarsi, ciò che accade anche in modo più cospicuo quando cessa l'azione cardio-inibitoria. (Tabella VI).

TABELLA VI.

Tempo	Osservazioni	Pressione arteriosa media in mm. Hg.	Frequenza delle oscillazioni cardiache della pressione in 1'
Ore 16,		87	237
» 16,1'	Iniez. sottocutanea di cm³ 10 di essenza di valeriana in olio di mandorle dolci (a p. e)	—	—
» 16,11'		83	234
» 16,21'		88	132
» 16,41'		104	90
» 16,51'		113	156

In questo esperimento, essendo rimasto intatto il meccanismo cardio-inibitore, e, al contrario, essendo stata soppressa l'influenza del centro vaso-costrittore bulbare e di quelli spinali, l'elevazione della pressione non può essere dovuta che ad una azione vasocostrittrice periferica esercitata dalla essenza di valeriana. Questo esperimento, confermando gli altri precedenti, dimostra chiaramente l'azione vasocostrittoria accanto a quella cardioinibitoria e pone ancora una volta in evidenza che l'azione caratteristica della valeriana sull'apparecchio cardio-vascolare, se da una parte è tarda a comparire, dall'altra è sufficientemente durevole.

Per mettere ancora di più in evidenza l'azione vasocostrittoria periferica della essenza di valeriana ho, poi, instituito un esperimento di circolazione artificiale attraverso il rene staccato dal corpo, determinanda le modificazioni dell'efflusso dalla vena emulgente sotto l'azione del farmaco.

Esperimento XI.

Circolazione artificiale attraverso il rene. Determinazione della velocità dell'efflusso dalla vena renale.

Appena ucciso l'animale (cane) mediante puntura del bulbo, si estrae un rene dalla via addominale, dopo avere introdotto nell'arteria emulgente, nella vena renale e nell'uretere rispettivamente una cannula di vetro che viene solidamente fissata. Con le dovute cautele il rene così preparato viene sottomesso alla circolazione artificiale. A tale scopo esso è introdotto in un apparecchio analogo a quello che si adopera per lo studio del cuore isolato dei mammiferi col metodo di Langendorff. La cannula corrispondente all'arteria renale viene connessa con il rubinetto di vetro a due vie, mediante il quale si può a volontà stabilire la comunicazione con l'uno o con l'altro dei serpentini dell'apparecchio e quindi con i vasi di pressione. La pressione da me adottata è stata calcolata in 140 mm. Hg., tenendo presente che essa è normalmente abbastanza alta nell'arteria emulgente, la quale, distaccandosi direttamente dall'aorta addominale ad angolo retto, può esser considerata come un tubo piezometrico innestato sulla condotta principale sanguigna. Un opportuno dispositivo nell'apparecchio da me adoperato mi ha permesso di misurare la pressione vigente nel sistema, al punto di innesto della cannula, dopo avere stabilito attraverso il rene una fase di regime. Come liquido normale d'irrigazione ho adoperato la soluzione di Ringer ossigenata, alla temperatura di 37° C. La soluzione medicamentosa, poi, risultava anche di liquido di Ringer contenente in soluzione dell'essenza di valeriana nella proporzione di circa 1 : 30.000 ; la camera umida nella quale veniva sospeso il rene era regolato anch'essa alla temperatura di 37° C. La cannula venosa e quella ureterale versavano il loro contenuto in cilindri graduati ; di 5' in 5' si procedeva alla lettura delle quantità di liquido raccolte.

L'esperimento ha avuto principio dopo avere ottenuto la fase di regime irrigando il rene con il liquido di Ringer. Si sono ottenuti i seguenti risultati :

Quantità di liquido fornito in 5' dalla vena renale		dall'uretere
	cm^3 68	cm^3 3.3
	67	3.2
	68	3.2
media delle 3 determinazioni	67.6	3.23

L'unità di tempo stabilita in 5' è stata prescelta col criterio che una durata troppo breve della determinazione espone a rilevanti inesattezze e che, al contrario, non è opportuno, in esperimenti aventi una durata complessiva abbastanza lunga, prolungare eccessivamente ogni singola fase.

Si fa quindi circolare la soluzione contenente il farmaco e si ottengono i seguenti valori:

Quantità di liquido fornita in 5' delia vena renale		dall'uretere
	cm^3 62	cm^3 3.3
	60,5	3.9
	60	3.5
media	60,8	3.56

Dai risultati sopra riferiti appare chiaro che l'essenza di valeriana, aggiunta al liquido di Ringer in quantità anche minima, produce costrizione dei vasi renali e quindi diminuzione della portata della vena. E' superfluo qui far notare che non si può dire se la diminuzione dell'ampiezza del letto vascolare nel rene sia dovuta ad eccitazione degli apparati vasocostrittori periferici o se debba riferirsi all'azione diretta dell'essenza sulle pareti vasali. Il liquido raccolto dall'uretere dopo l'irrigazione medicamentosa tramanda un leggero odore di essenza di valeriana: il volume di esso non presenta variazioni degne di nota o tutto al più mostra un lieve aumento verso la fine dell'esperimento. Ciò indurrebbe a credere che il farmaco, eliminandosi per il rene, ecciti in modo blando l'epitelio secretore, sicchè gli effetti della vasocostrizione sulla diuresi non siano constatabili. Ma per l'argomento che qui trattiamo basterà aver dimostrato che l'essenza di valeriana esercita azione pressoria non soltanto stimolando i meccanismi centrali, ma spiegando una chiara ed innegabile azione periferica.

III.

Esperimenti sul cuore isolato.

Allo scopo di completare lo studio dell'influenza dei preparati di valeriana sulla funzione del cuore e dei vasi, ho voluto anche sperimentare sul cuore di animali a sangue caldo, staccato dal corpo ed irrigato artificialmente secondo il metodo di LANGENDORFF.

Ho adoperato a tale scopo l'apparecchio ideato da HERLITZKA, che, mentre è di costruzione molto semplice e di facile uso, assicura

l'assoluta costanza della temperatura e della pressione del liquido circolante.

Ad un coniglio o ad un gatto appena ucciso viene, con le note norme di tecnica, asportato rapidamente il cuore, che viene sospeso nella camera umida e messo in connessione col serpentino attraverso il quale circola la soluzione di Ringer-Locke saturata con ossigeno. Un uncino di platino, infisse nella punta del cuore, è connesso, mediante un filo di seta, con la leva che scrive sulla carta affumata del poligrafo. Il tempo è segnato da un cronografo Jaquet che batte il secondo.

Dei preparati di valeriana ho usato l'essenza e l'infuso ottenuto di recente dalla droga secca. Ho creduto opportuno non servirmi dell'estratto fluido per non avere, accanto all'azione della valeriana, anche quella dell'alcool etilico che, come è noto, anche quando venga usato in soluzione diluitissima, esercita un'influenza apprezzabile sulla funzione del cuore isolato, eccitante secondo alcuni (1), deprimente secondo più recenti ricerche (2-3).

Riporto qui, senz'altro, il protocollo di alcuni fra gli esperimenti che mi sembrano più dimostrativi.

Esperimento I.

Cuore isolato di coniglio. Influenza della circolazione artificiale, attraverso le coronarie, di soluzione 1 : 30000 circa di essenza di valeriana in liquido di Ringer. Pressione = mm. 70 Hg. T = 38°C.

Ucciso l'animale e sospeso il cuore nell'apparecchio di Herlitzka, si raccoglie il tracciato normale, che mostra pulsazioni regolarissime per ampiezza e per ritmo. Dopo breve tempo, mentre il poligrafo rota, si fa circolare, invece del liquido di Ringer puro, la soluzione 1 : 30000 di essenza di valeriana. Subito dopo si nota che, mentre la frequenza delle contrazioni rimane pressochè invariata, la loro ampiezza diminuisce rapidamente, fino a rivelarsi nel tracciato (Figura III) come una dentellatura appena visibile. A questo punto si interrompe il passaggio della soluzione tossica e si ristabilisce la circolazione del comune liquido di Ringer: quasi immediatamente le contrazioni ridivengono visibili, mostrandosi dapprima alquanterare e poi, dopo qualche minuto, presso che normali per ampiezza e per frequenza.

Nella tabella seguente (Tabella VII) sono riassunti i dati più importanti dell'esperimento.

---

(1) BRANDINI G. L'azione dell'alcool etilico sul cuore isolato dei mammiferi. *Sperimentale,* LXI, 843, 1907.

(2) YAS KUNO. Ueber die Wirkung des Aethylalkohols auf das isolierte und überlebende Saugetierherz. *Arch. inter. de Pharm. et de Thér. rap.,* XXII, pag. 355, 1912.

(3) CHISTONI. Etudes sur le cœur isolée des mammifères. Alcool éthylique et cholésterine. *Arch. inter. de Physiol.* XIV, 1914.

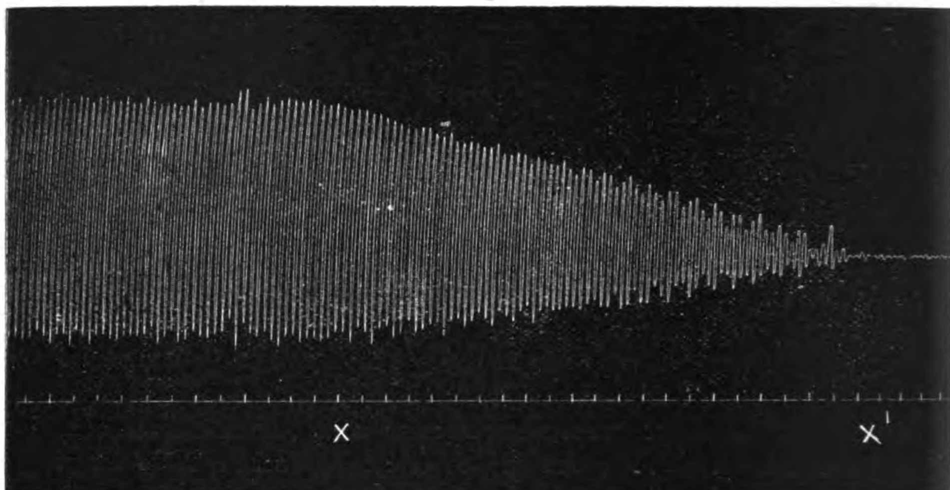


Figura III. — Esperimento I. — Cuore isolato di coniglio. Azione tossica di una soluzione 1 : 30.000 di essenza di valeriana Tempo = 1″ (Grandezza naturale).

TABELLA VII.

Tempo dall'inizio dell'esperimento	Frequenza delle puls. per 1′	Ampiezza delle puls. in mm	Osservazioni
3′-3′46″	213	32	Liquido di Ringer
3′46″-4′5	213	32-5	Essenza di valer. 1 : 30,000-Diminuz. progressiva dell'ampiezza
4′5″-4′12″	—	—	» » » Contrazioni piccole irregolari
4′12″-4′27″	—	—	Liquido di Ringer-Contrazioni irregolari
5′-5′30″	190	8-10	» » » » abbastanza regolari
6′30″-7′	165	17-19	» » » » regolari
7′30″ 8′	168	19-21	» » » » »
8′30″-9′	180	21	» » » » »
11′-11′30″	180	23	» » » » »

Esperimento II.

Cuore isolato di gatto. — Influenza della circolazione artificiale, attraverso le coronarie, di soluzione 1 : 60000 di essenza di valeriana. Pressione = mm. 70 Hg, T = 38°C.

L'esperimento, condotto con le stesse norme di quello precedentemente descritto, è riassunto nella tabella seguente (tabella VIII).

TABELLA VIII.

Tempo dall'inizio dell'esperimento.	Frequenza delle puls. per 1'	Ampiezza delle puls in mm.	Osservazioni
2'30''-3'	145	55	Liquido di Ringer.
3'-3'22''	130	50	Essenza di valeriana 1 : 60000
3'22''-4'7''	124	42	» » » » Diminuz progres. dell'ampiezza.
4'7''-4'-37	126	42-36	» » » » Diminuz progres. dell'ampiezza.
5'-5'15''	140	15-20	» » » » Contraz. ineguali.
5'15''-5'45''	147	15-25	Liquido di Ringer. » »
6'-6'30''	—	--	» » » » » »
7'-7'30''	156	25	» » » Contrazioni regolarissime
8'-8'30''	150	32	» » » » »
9-9'30''	146	32	» » » » »
10'-10'30''	141	35	» » » » »

Essendo più diluita la soluzione di essenza, l'azione tossica è meno intensa, sebbene ancora evidentissima. Come nell'esperimento precedente, anche in questo caso si ha diminuzione dell'altezza della sistole, insieme con la solita diminuzione di frequenza. Ristabilita la circolazione con soluzione priva di essenza, le contrazioni, dopo un breve periodo di irregolarità (extrasistoli e riposi compensatori) ridivengono normali.

Esperimento III.

Cuore isolato di gatto. — Soluzione 1 : 90000 di essenza di valeriana in liquido di Ringer.

Anche questa volta (Tabella IX) il passaggio della soluzione medicamentosa provoca diminuzione apprezzabile dell'ampiezza delle contrazioni cardiache. La frequenza diminuisce, assai lievemente.

TABELLA IX.

Tempo dall'inizio dell'esperimento	Frequenza delle puls. in 1'	Ampiezza delle puls in mm.	Osservazioni
4'-4 30"	144	30	Liquido di Ringer.
4'40"-5'18"	134	23	Essenza di valeriana 1 : 90,000
5'19"-5'48"	128	20	" " " "
6-6'30"	120	22	Liquido di Ringer.
7'-7'30"	114	24	" " "
7'40"-8'10"	116	24	Essenza di valeriana 1 : 90,000
8'40" 9 10"	132	23	" " " "
9'40"-10'10"	126	16	" " " "
11'-11'30"	130	21	Liquido di Ringer.

Esperimento IV.

Cuore isolato di gatto. Infuso di valeriana 1 : 50000 in liquido di Ringer.

La soluzione medicamentosa, così diluita, ha una lievissima influenza deprimente sull'ampiezza delle contrazioni cardiache, ma non ha alcuna azione sulla frequenza. (Tabella X).

TABELLA X.

Tempo dall'inizio dell'esperimento	Frequenza delle puls in 1'	Ampiezza delle puls. in mm.	Osservazioni
2'15"-2'45"	152	53 55	Liquido di Ringer
3'10"-3'40"	150	55-48	Infuso di valeriana 1 : 50 000-Diminuz. progressiva dell'ampiezza
3'40"-4'10"	148	46	" " " "
5'-5'30"	148	43 50	" " " "
6'-6'30"	140	36 42	" " " "
6'40"-7'10"	148	45 50	Liquido di Ringer
8' 8'30"	148	43	" " "
9'-9'30"	148	43-50	" " "

Esperimento V.

Cuore isolato di coniglio. — Infuso di valeriana 1 : 100000.
Il passaggio del farmaco (Tabella XI) è quasi senza azione sia sulla frequenza, sia sulla ampiezza delle contrazioni cardiache.

TABELLA XI.

Tempo dall'inizio dell'esperimento	Frequenza delle puls. per 1'	Ampiezza delle puls. in mm.	Osservazioni
1 10''-1'40''	144	50-55	Liquido di Ringer.
1'46''-2'16''	144	45-50	Infuso di valeriana 1 : 100.000
2'30''-3'	148	49-51	" " " "
3'30'' 4'	150	50	" " " "
4'30''-5'	144	50	Liquido di Ringer.
6-6'30''	140	52-55	" " "
7'-7 30''	152	68-70	" " "

Interrotta, però, la circolazione del liquido contenente la valeriana e ristabilita quella di liquido di Ringer puro, si nota, dopo qualche minuto, una fase di eccitamento postumo del cuore, dimostrata dal lieve aumento di frequenza, e sopratutto, dal notevolissimo aumento della ampiezza delle pulsazioni.

Come appare da questi esperimenti, i preparati di valeriana esercitano sul cuore isolato di mammifero (coniglio, gatto) azione deprimente, che si esplica sopratutto sulla ampiezza, ma anche, benchè in misura minore, sulla frequenza delle contrazioni. Tale azione che, naturalmente, è di intensità variabile secondo la concentrazione del farmaco nel liquido nutritivo circolante, è del tutto transitoria, in quanto il ripristinarsi della circolazione di liquido privo del farmaco è seguito, dopo tempo brevissimo, dal ritorno al normale dell'attività cardiaca.

Dopo avere sperimentato sul cuore isolato normale, ho creduto non inutile rifare alcuni esperimenti sul cuore atropinizzato, con lo scopo di ricavarne qualche indicazione intorno alla sede dell'azione farmacodinamica.

Esperimento VI.

Cuore isolato di coniglio. — Circolazione artificiale di liquido di Ringer con atropina (1 : 80.000), poi di soluzione 1 : 30000 di essenza di valeriana in liquido di Ringer atropinizzato.

In questo esperimento (Tabella XII), per ciò che riguarda l'ampiezza delle contrazioni, il cuore atropinizzato si comporta esattamente come quello normale, in quanto la circolazione della soluzione di essenza di valeriana produce diminuzione graduale e progressiva di essa. La frequenza delle contrazioni, però, non si modifica. Anche in questo caso la circolazione con semplice liquido di Ringer atropinizzato ripristina rapidamente la funzione normale.

TABELLA XII.

Tempo dald'inizio dell'esperimento	Frequenza delle puls in 1	Ampiezza delle puls in mm	Osservazioni
2'-2'32''	170	14	Liquido di Ringer + atropina (1 : 80,000).
2'32''-2'47''	166	14-1	Ess. di valeriana 1 : 30,000 + atropina-Diminuz. progressiva dell'ampiezza.
2'47''-3'20''	—	—	Liquido di Ringer + atropina. Contrazioni appena visibili.
3'20''-3'45''	176	3-5	» » » » Contrazioni poco regolari.
3'45''-4'20''	—	—	» » » » Contrazioni appena visibili che migliorano in seguito a massaggio del cuore.
4'20''-5'2''	174	15	Liquido di Ringer + atropina-Contraz regolari.
5'2-5'22''	168	15-1	Ess. di valeriana 1 : 32,000 + atropina-Diminuz. progressiva dell'ampiezza.
5'22''-8'10''	—	—	Liquido di Ringer + atropina Contraz irregolari ed ineguali
8'10''-9'20''	166	15-17	» » » » » ritmiche ed eguali.

Esperimento VII.

Cuore isolato di gatto. — Circolazione artificiale di liquido di Ringer con atropina (1 : 100000), poi di soluzione 1 : 60000 di essenza di valeriana in liquido di Ringer atropinizzato.

La circolazione della soluzione medicamentosa (Tabella XIII) ha spiegato questa volta une evidente azione inotropa positiva.

TABELLA XIII.

Tempo dall'inizio dell'esperimento	Frequenza delle puls. in 1'	Ampiezza delle puls in mm.	Osservazioni
10'10''-10'45''	136	31	Liquido di Ringer + atropina (1 : 100 000)
10'50''-11'20''	130	31-34	Essenza di valeriana 1 : 60 000 + atropina
11'40''-12'10''	136	36-43	" " " " "
15'-15'30	132	20	Liquido di Ringer + atropina
15'30''-16'30''	136	22-30	Essenza di valeriana 1 : 60 000 + atropina
16'30''-17'	136	20-25	" " " " "
17'30''-18'	136	15	Liquido di Ringer + atropina. Contraz. regol.
18'30''-19'	134	24	" " " " " "

Esperimento VIII.

Cuore isolato di gatto. — Circolazione artificiale di liquido di Ringer con atropina (1 : 50.000), poi di soluzione 1 : 60000 di essenza di valeriana in liquido di Ringer atropinizzato.

Il decorso dell'esperimento ed i risultati ottenuti (Tabella XIV) sono perfettamente eguali a quelli dell'esperimento precedente. Anche questa volta è evidente l'influenza del farmaco sull'ampiezza delle contrazioni.

TABELLA XIV.

Tempo dall'inizio dell'esperimento.	Frequenza delle puls. in 1'	Ampiezza delle puls in mm.	Osservazioni
10'-10'30''	122	34-36	Liquido di Ringer + atropina (1 : 50,000).
10'42''-11'12''	122	34-41	Ess. di valeriana 1 : 60,000 + atropina-Aumento progressivo d'ampiezza.
11'30''-12	120	39-35	Ess. di valeriana 1 : 60,000 + atropina. Diminuz. progressiva di ampiezza.
13'-13'30''	122	32-29	" " " 1 : 60,000 + atropina. Diminuz. progressiva di ampiezza.
13'45''-14'15''	120	27-25	Liquido di Ringer + atropina. Diminuz. progres. di ampiezza.
15'-15'-30''	120	27	" " " " Diminuz. progres. di ampiezza

Esperimento IX.

Cuore isolato di gatto. — Circolazione artificiale di liquido di Ringer con atropina (1 : 50.000), poi di soluzione 1 : 90000 di essenza di valeriana in liquido di Ringer atropinizzato.

Appena stabilita la circolazione della soluzione medicamentosa si nota sul tracciato (Figura IV) un progressivo aumento dell'ampiezza delle contrazioni.

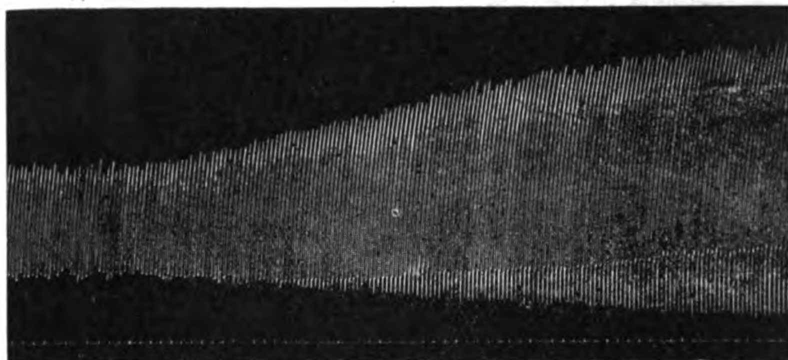


Figura IV. — Esperimento IX. — Cuore isolato di gatto Influenza inotropa positiva di una soluzione 1 : 50.000 di essenza di valeriana con atropina. Tempo = 1''. (Riduzione a 1/2 dell'originale).

L'aumento persiste, benchè in proporzioni minori, ancora varii minuti dopo ristabilita la circolazione con liquido privo di essenza (Tabella XV).

TABELLA XV.

Tempo dall'inizio dell'esperimento	Frequenza delle puls. in 1'	Ampiezza delle puls. in mm.	Osservazioni
10'-10'30''	150	30	Liquido di Ringer + atropina (1 : 50.000)
10'3'-11'55''	148	30-75	Ess. di valeriana 1 : 90 000 + atropina. Aumento progressivo di ampiezza
11'25''-11'55''	150	65	Liquido di Ringer + atropina
12'30''-13'	150	58	" " " "
13'30''-14'	150	53-50	" " " "
14'30''-15'	150	44-40	" " " "

Dall'esame dei risultati sperimentali può dedursi che i preparati di valeriana, aggiunti al liquido fisiologico, circolante attraverso le coronarie, spiegano sul cuore isolato una influenza chiaramente e rapidamente paralizzante, nella quale l'arresto delle pulsazioni è prece-

duto od accompagnato da leggiera cardioinibizione. Soltanto dosi piccolissime (v. Esperimento V) hanno evidente azione eccitante. L'influenza dei preparati di valeriana sulla contrazione cardiaca è transitoria, in quanto la circolazione di liquido privo di farmaco riconduce alla norma, in brevissimo tempo, la funzione del cuore.

Nel cuore precedentemente atropinizzato, invece, a meno che la concentrazione del farmaco nel liquido circolante non sia eccessiva, mentre manca l'azione cronotropa negativa, si ottiene una chiara influenza aumentatrice dell'ampiezza della contrazione.

Gli esperimenti sopra descritti dimostrano che l'azione cardioinibitoria, già notata nell'animale vivente, non è soltanto centrale, come è stato dimostrato a pag. 6, ma si esercita anche sugli apparati nervosi intrinseci del cuore.

L'azione tossica, che è stata messa in evidenza per le forti dosi, non è a temere in pratica, dappoichè le comuni preparazioni officinali di valeriana contengono quantità minime dell'olio essenziale, che rappresenta il principio attivo della droga.

Come appendice a questo capitolo, credo non privo d'interesse riportare il protocollo di tre esperimenti da me fatti sul cuore isolato di mammiferi, adoperando, anzichè i preparati officinali di valeriana o il loro olio essenziale, alcuni derivati dell'acido valerianico, dei quali è stato proposto l'uso in terapia, come succedanei dei comuni preparati di valeriana : intendo parlare dell'etere bornil-isovalerianico (Bornivale), dell'etere isobornil-isovalerianico (Ginovale), della amide dietilvalerianica (Valilo). La prima sostanza è stata studiata da LEGRAS (1) e da KIONKA (2), la terza da KIONKA, da KIONKA e LIEBRECHT (3), da KOCHMANN (4), e consigliata sopratutto per la sua inalterabilità. Recentemente poi il MEI-GENTILUCCI (5), in uno studio comparativo, ha esaminato l'azione dei due eteri, bornilico ed isobornilico, dell'acido valerianico, dimostrando che, non ostante la loro isomeria chimica, essi determinano negli animali un quadro d'azione profondamente diverso.

---

(1) LEGRAS M. Contribution à l'étude physiologique et chimique du bornéol et des éthers du bornéol. Th. Paris, 1905.

(2) KIONKA H. Op. cit.

(3) KIONKA H. und LIEBRECHT A. Ueber ein neues Baldrianpräparat. *Deutsche med. Woch*, Nr. 49, 1901.

(4) KOCHMANN M. Uber die Veränderlichkeit der Baldrianpräparate. *Deutsche med. Woch*, Nr. 2, 1904.

(5) MEI-GENTILUCCI G. Ricerche farmacologische comparative su l'isovalerianato di bornile e l'isovalerianato di isobornile. *Arch. intern. de pharmacodynamie et de thérapie*, XXXI, 131, 1912.

Esperimento X.

Cuore isolato di gatto. — Circolazione artificiale di soluzione 1 : 100.000 di isovalerianato di bornile in liquido di Ringer. Tutte le altre condizioni come negli esperimenti precedenti.

Dopo aver raccolto un tratto di tracciato normale, si fa circolare attraverso le coronarie la soluzione medicamentosa. Subito dopo si assiste ad un progressivo aumento di ampiezza delle pulsazioni, aumento che raggiunge il suo massimo dopo circa 90''. In seguito il tracciato tende a ritornare normale, senza che la frequenza delle pulsazioni si modifichi in modo sensibile. La tabella XVI riassume i dati più importanti dell'esperimento.

TABELLA XVI.

Tempo dall'inizio dell'esperimento.	Frequenza delle puls in 1'	Ampiezza delle puls in mm.	Osservazioni.
2'-2'30''	144	40-42	Liquido di Ringer
2'39''-3'9''	138	51-57	Isovalerianato di bornile 1 : 100.000
3'20''-3'50''	134	75	" " " "
5'-5'30''	150	55	" " " "
7'-7'30''	146	52	Liquido di Ringer.
8'30''-9	144	45-48	" " "

Esperimento XI.

Cuore isolato di gatto. Circolazione artificiale di soluzione 1 : 100.000 di isovalerianato di isobornile in liquido di Ringer.

TABELLA XVII.

Tempo dall'inizio dell'esperimento.	Frequenza delle puls in 1'	Ampiezza delle puls. in mm.	Osservazioni.
1'45'' 2'15''	156	60	Liquido di Ringer.
2'20''-2'50''	154	62	Isovalerianato di isobornile 1 : 100 000.
2'50''-3'20''	168	62-65	" " " "
3'20''-3'40''	174	65	" " " "
3'42''-4'12''	146	55-57	" " " "
5'-5'30''	138	50	Liquido di Ringer.
6'30''-7'	136	40	" " "

Come appare dalla lettura delle cifre raccolte nella tabella XVII, l'isovalerianato di isobornile ha esercitato sul cuore isolato un'azione eccitante sopratutto per quanto riguarda la frequenza delle contrazioni ed in grado minore anche l'ampiezza di esse. Tuttavia poco dopo l'ampiezza e la frequenza delle contrazioni scendono soto della norma, e la discesa continua anche dopo che sia stata ristabilita la circolazione con liquido normale di Ringer.

Esperimento XII.

Cuore isolato di gatto. Circolazione artificiale di soluzione 1 : 100.000 di dietilamide valerianica.

Appena stabilita la circolazione della soluzione medicamentosa, si assiste ad una diminuzione rapidissima della ampiezza delle contrazioni. Il fenomeno è ancora più accentuato che per l'uso della soluzione concentrata di essenza di valeriana (esperimento I). Si fa circolare di nuovo liquido di Ringer, ma, ciò malgrado, dopo qualche altra contrazione breve ed irregolare, che si compie, come appare all'ispezione, a spese del solo ventricolo destro, il cuore si arresta definitivamente in diastole.

Il numero degli esperimenti è troppo scarso perchè se ne possano trarre conclusioni definitive sulla azione dei derivati valerianici studiati. Da essi, tuttavia appare che, verosimilmente, l'isovaleriannato di bornile esercita una azione transitoria inotropa positiva sul cuore : più tossico è il suo isomero e molto più tossica è la dietilamide valerianica, la quale, anche in soluzione diluitissima, produce un definitivo arresto della funzione cardiaca.

CONCLUSIONI.

Dall'esame degli esperimenti da me riferiti si può dire che la valeriana, nelle sue più comuni forme di preparazione :

1) eleva il tono cardio-inibitorio, per azione prevalentemente centrale, ma anche, in parte, periferica;

2) eleva la pressione arteriosa, sia per influenza sui centri vasocostrittori bulbari e spinali, sia per azione periferica. Soltanto in dosi elevatissime, quali mai si adoperano in pratica, produce abbassamento della pressione sanguigna, per una vera azione paralizzante sul cuore e per progressiva diminuzione dell'eccitabilità dei centri vasocostrittori. Diminuzione tale può giungere fino alla completa ineccitabilità, che si rivela con l'inefficacia della stimolazione del moncone centrale del nervo sciatico sulla pressione carotidea.

Si può quindi considerare la valeriana, somministrata a dosi terapeutiche, come un blando tonico dell'innervazione cardio-vascolare, onde è perfettamente giustificato l'uso, fino a pochi anni or sono del tutto empirico, di questa conosciutissima droga.



AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT GREIFSWALD.

Ueber die Wirkungen des Isobebeerin

VON

ERICH GABBE.

Aus der Radix pareirae bravae (von Chondrodendron tomentosum, Menispermaceae) wurde 1840 von WIGGERS das Pelosin dargestellt. Von FLÜCKIGER wurde dies Alkaloid später mit dem Bebeerin aus der Rinde des Bebeerubaumes (Nectandra rodiaei) und mit dem von FAURÉ entdeckten Buxin (aus Buxus sempervirens) für identisch erklärt. Erst SCHOLTZ (1) gelang es, mit einer neuen Methode der Kristallisation des Bebeerin durch Methylalkohol einen exakten Nachweis für die Identität des Bebeerin mit dem Pelosin zu führen, während er die Uebereinstimmung mit dem Buxin zurückweisen musste. Aus der Pareirawurzel konnte SCHOLTZ sowohl die links- und rechtsdrehende, wie auch die racem-Form des Bebeerin darstellen; ferner isolierte er ein neues Alkaloid, das Chondrodin. Im Jahre 1912 gewann FALTIS (2) aus den Bebeerinpräparaten des Handels 2 weitere Alkaloide, die er β-Bebeerin und Isobebeerin benannte; und zwar ist bemerkenswert, dass das Bebeerinum sulfuricum crystallisatum von Merck das Sulfat des Isobebeerin darstellt. SCHOLTZ wies das Vorhandensein dieser Alkaloide ebenfalls nach, doch konnte er die ihnen von FALTIS zugeschriebene Formel nicht bestätigen. Er fand vielmehr, dass dem β-Bebeerin und Isobebeerin dieselbe Formel zukommt, wie sie für das Bebeerin zuerst von BOEDEKER aufgestellt wurde: $C_{18}H_{21}NO_3$. Diese Formel konnte SCHOLTZ für jede dieser 3 Substanzen auflösen in $C_{16}H_{14}O$ (OH) (OCH_3) (NCH_3) und er kam auf Grund seiner Untersuchungen über die Einwirkung von Essigsäure-

(1) SCHOLTZ M. *Arch. d. Pharmacie* **236**, 530, 1898; **237**, 199, 1899, **244**, 555, 1906; **249**, 408, 1911; **250**, 684, 1912; **251**, 136, 1913; siehe dort auch die ältere Literatur.

(2) FALTIS. *Monatshefte f. Chem.* **33**, 873, 1912.

anhydrid zu dem Schlusse, dass Bebeerin, Isobebeerin und β-Bebeerin untereinander stereoisomer sind.

Therapeutisch wurde die Radix Pareirae in Deutschland um 1688 als Diureticum angewandt. Ferner wird die Wurzel bei chronischen Entzündungen der Harnorgane u. bei Steinbeschwerden empfohlen (1). Die Rinde des Bebeerinbaumes wurde in Britisch-Guyana gegen die intermittierenden Fieber und das Bebeerin in England nach 1843 als Fiebermittel und zum Ersatz des Chinins gebraucht.

Auf seine pharmakologischen Wirkungen wurde von den Alkaloiden der Pareirawurzel bisher nur das Bebeerin von HILDEBRANDT (2) untersucht. Er stellte bei Fröschen eine Wirkung auf das Herz fest, die bei der Ueberführung des Bebeerin in eine quaternäre Ammoniumbase verschwindet und einer die peripheren motorischen Nervenendapparate lähmenden Wirkung Platz macht. An Kaninchen und an weissen Mäusen ausgeführte Versuche zeigten, dass die rechtsdrehende Modifikation stärker toxisch ist als die linksdrehende, auch liess sich ein Unterschied in der Stärke der Wirkung zwischen der amorphen und der krystallisierten Base nachweisen.

Im folgenden sollen Versuche über die Wirkung des Isobebeerin auf den tierischen Organismus mitgeteilt werden, in denen die allgemeinen pharmakologischen Wirkungen und die Beeinflussung von Blutdruck, Atmung, Eigenwärme und Diurese festgestellt wurden. Ferner wurden noch einige Derivate des Isobebeerin in die Untersuchung einbezogen. Die Präparate wurden dem Verfasser von Herrn Prof. M. SCHOLTZ-Greifswald zur Verfügung gestellt.

I. — Isobebeerin.

Das Alkaloid ist ein amorphes, gelbliches Pulver vom Schmelzpunkt 297°, das durch Lösen in Chloroform leicht zur Krystallisation gebracht werden kann. Ausserdem ist es noch in Pyridin einigermassen löslich. Sein Sulfat löst sich gut in Wasser. Zu den Versuchen wurden wässerige Lösungen von 1 bis 3 % Gehalt an Isobebeerin verwandt, die durch allmählichen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure hergestellt wurden; die überschüssige Säure wurde durch Natronlauge abgesättigt. Die Lösungen hatten je nach Concentration eine gelbe bis rote Farbe.

(1) Siehe u. a. EWALD C. A. u. HEFFTER A. *Handbuch d. allgem. u. spez. Arzneiverordnungslehre*, 14. Aufl. Berlin 1911.

(2) HILDEBRANDT. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.* 57, 279, 1906.

A. VERSUCHE AN FISCHEN.

Die Versuche wurden an (carassius vulgaris) Karauschen von 6 bis 8 cm Länge angestellt; immer je 2 Fische wurden in eine Glasschale mit je 500 ccm der Lösung des Giftes in destilliertem Wasser gesetzt. Zur Kontrolle dienten zwei weitere Karauschen in destilliertem Wasser.

	Versuch 1.	**Versuch 2.**	**Versuch 3.**
Minuten nach Beginn des Versuchs	2 Fische in Giftlösung:		
	1 : 10000	1 : 5000	1 : 2500
2 M.	auffallend unruhig	—	—
8 »	reagieren lebhafter auf Reize als die Kontrollfische u bewegen sehr lebhaft den Schwanz	Unruhe nicht zu bemerken	Der grössere Fisch spontan vorübergehend in Seitenlage. Lässt sich aber nicht in Seitenlage bringen, gibt die spontan angenommene S. bei Berühren wieder auf.
8 »	alle F. speien von Zeit zu Zeit eine graue schleimartige Masse aus.		
17 »		beide Fische auffallend unruhig.	
21 »	beide richten sich aus erzwungener Seitenlage etwas träge auf.	nach 30 Min. Die Atmung scheint verlangsamt zu sein.	nach 30 Min.
30 »	Schleimabsonderung dauert fort.	Schleimabsonderung stärker wie bei Versuch 1.	Schleimabsonderung stärker wie bei Versuch 2.
90 »			Der eine Fisch lässt sich in Seitenlage bringen.
120 »		Der eine Fisch lässt sich vorübergehend in Seitenlage bringen; beide beim Aufrichten aus erzwungener Seitenlage etwas träge.	
	Die Schuppenhaut ist mit einem grauen Belag bedeckt. Dieser ist bei 1, angedeutet	bei 2, stärker	bei 3, am stärksten

Fortsetzung Versuch 1, 2, 3.

17 Stunden	Im Verhalten kein Unterschied im Vergleich mit den Kontrollfischen.	Beide Fische liegen auf der Seite; der eine zeigt noch hin u. wieder (etwa alle 5 Sek.) Atembewegungen, der andere nicht. der erstere reagiert nur schwach auf elektrische Reize, der letztere nicht. Beide erholen sich nicht mehr in frischem Wasser.
	In allen 3 Schalen findet sich eine Menge grauer schleimartiger Massen in der Flüssigkeit, die auch z. T noch ausgestossen werden und an der Mundöffnung haften z. T. das Kopfende und auch die Schuppen mit einer dicken Schicht überziehen.	
	am schwächsten bei 1 | stärker bei 2.	am stärksten bei 3.

Aus dieser Tabelle ergibt sich, dass die geringeren Konzentrationen der Lösung bei den Fischen eine schwache motorische Erregung auslösen, die aber nach einiger Zeit einer Lähmung Platz macht. Bei der stärksten angewandten Lösung war von vorneherein eine Lähmung zu beobachten, die schliesslich zum Tode führte. Alle Lösungen zeigen eine anscheinend lokale Wirkung auf die Schleimhäute und die äussere Haut, die zu stärkerer Absonderung angeregt werden.

B. Versuche an Fröschen.

Die 1 % Giftlösung wurde den Fröschen in den Kehllymphsack injiciert.

	Versuch 4.	Versuch 5.	Versuch 6.	Versuch 7.	Versuch 8.	Versuch 9.	Versuch 10.
Frosch Nr.	1. r fusca	2 r. esculenta	3 r. fusca	4. r. esculenta	5 r fusca	6 r esculenta	7 r. esculenta
Gewicht	38 g	41 g	16 g	40 g	15 g	41 g	17 g
Injektion von ? g Isobebeerin pro 10 g Frosch:	0,001 g	0,002 g	0 003 g	0,004 g	0,005 g	0,01 g	0 012 g
Injiciert wieviel g Isobebeerin?	0,0038 g	0,0082 g	0 005 g	0 016 g	0 0075 g	0 04 g	0 02 g
	noch nach 5 Stunden ohne Besonderheiten	nach 2 Stunden ohne Besonderheiten	nach 12 M. schlaffe Haltung reagiert nur schwach auf Zwicken mit der Pinzette nach 30 M vollkommene Lähmung	nach 19 M. schlaffe Haltung nach 35 M. Atmung verlangsamt zum 3 Mal auf den Rücken gelegt erträgt er die Rückenlage reagiert noch auf Zwicken. nach 4 Stunden vollkommene Lähmung.	nach 3 M. schlaffe Haltung nach 30 M. zum 4 Mal auf den Rücken gelegt erträgt er die Rückenlage nach 1 St. 40 M. Atmung sehr langsam, reagiert noch schwach auf Zwicken	nach 5 M. schlaffe Haltung nach 7 M zum 3. Mal auf den Rücken gelegt erträgt er die Rückenlage. reagiert aber noch auf Reize. nach 20 M. vollkommene Lähmung.	nach 5 M. schlaffe Haltung nach 9 M. erträgt Rückenlage, nur auf starkes Zwicken Bauchlage nach 15 M. keine Atmung mehr, reagiert noch schwach auf Zwicken nach 45 M vollkommene Lämung
	darauf Injektion von 4.0 ccm 1 % Isobebeerin = 0.04 g = 0,01 g pro 10 g Frosch nach 5 M. schlaffe Haltung nach 7 M. erträgt Rückenlage, reagiert aber noch auf Zwicken, nach 10 M. vollkommene Lähmung						
Nach vollkommener Lähmung Nn. ischiadici zur elektr. Reizung freigelegt:	Muskel, vom Nerven aus und direkt gereizt, gut erregbar					Muskel vom Nerven aus und direkt gereizt gut erregbar	
Herz freigelegt:	schlagt gut (nach 25 M.)		nach 15 Stunden Stillstand in Diastole	nach 4 Stunden schlägt es noch gut			kontrahiert sich gut: nach 50 M.

Nach Injektion der kleineren Giftmengen bei Frosch 1 und 2 sind keinerlei Erscheinungen zu beobachten. Bei den übrigen Fröschen trat schon nach wenigen Minuten eine Lähmung auf, die nach 20 bis 30 Minuten eine vollständige wurde. Diese Lähmung erwies sich als eine centrale; daneben tritt aber noch eine lokale lähmende Wirkung auf. Wenn nämlich, wie bei den Fröschen 1, 6 und 7 ein Teil der Lösung — 1 bis 2 ccm — in den Lymphsack des einen Oberschenkels injiciert wurde, so zeigte sich, dass auf dieser Seite die elektrische Erregbarkeit des Muskels sowohl vom Nerven aus wie bei direkter Reizung geringer als auf der anderen Seite war.

Versuch 11 am isolierten Muskel.

Frosch 8. r. esculenta 40 g.
Muskelpräparate von beiden Schenkeln.
Muskel I. Eintauchen in folgende Lösung:
4 ccm 0,6 % Kochsalzlösung.
1 ccm aqu. dest.
Muskel II. Eintauchen in:
4 ccm 0,6 % Kochsalzlösung.
1 ccm 1 % Isobebeerinlösung.

PRÜFUNG DER ELEKTRISCHEN ERREGBARKEIT:

		I	II	
Vor Eintauchen in die Lösung	11 Uhr 25 Min.	21 cm	21 cm	Rollenabstand.
Eintauchen	11 Uhr 26 Min.			
Nach Eintauchen	11 Uhr 32 Min.	21 cm	19 cm	»
	11 Uhr 40 Min.	19 cm	18 cm	»
	11 Uhr 55 Min.	21 cm	18 cm	»
	12 Uhr 35 Min.	21 cm	19 cm	»

Es liess sich also auch bei dieser Versuchsanordnung eine lokale Einwirkung des Isobebeerin auf den Froschmuskel feststellen.

In den Versuchen 4, 6, 7 und 10 wurde das Herz freigelegt und festgestellt, dass dieses noch mehrere Stunden weiterschlug, wenn auch die Kontraktionen allmählich schwächer wurden. Bei Frosch 3 wurde nach 15 Stunden Stillstand in Diastole beobachtet.

Um die Wirkung auf das Herz genauer festzustellen, wurden 2 Versuche mit der ENGELMANN'schen Suspensionsmethode des Froschherzens und 2 Versuche am STRAUB'schen Ventrikelpräparat ausgeführt, die in den folgenden Tabellen wiedergegeben sind:

Versuch 12.

Froschherz suspendiert (nach ENGELMANN*) rana fusca 15 g*

Zeit	Frequenz pro Min.	Höhe der Systole [1]	Höhe der Diastole [1]	Schlaghöhe [2]	
11 U 54 M — 54 M. 20 S.	36	28	12	16	
11 » 56 » 10 S — 56 » 30 »	39	26	11	15	11 U. 56 M *Injection* von *0,5 ccm 1 °/₀ Isobebeerin* (i. d. Lymphsack des rechten Oberschenkels)
11 » 58 » — 58 » 20 »	36	26	10	16	
12 » 2 » — 2 » 20 »	36	24	8.5	15.5	
12 » 5 » — 5 » 20 »	36	23	8	15	
12 » 15 » — 15 » 20 »	36	10	5	5	

1 über einer willkürlichen Nullinie in mm gemessen } ebenso in den folgenden
2 in mm gemessen } Froschherz-Versuchen.

Versuch 13.

Froschherz suspendiert (nach ENGELMANN*) rana fusca 17 g*

Zeit	Frequenz pro Min	Höhe der Systole	Höhe der Diastole	Schlaghöhe	
5 U. 57 M. — 57 M. 20 S	45	38	16	22	
6 » 6 » —		35	12	23	6 U. 6 M. 10 S *Injection* von *1 ccm 1 °/₀ Isobebeerin* (Lymphsack d. r. Oberschenkels).
6 » 7 » — 7 » 20 »	45	31	11	20	
6 » 13 » — 13 » 20 »	45	28	10	18	
6 » 22 » — 22 » 20 »	42	27	10	17	
6 » 25 » — 25 » 20 »	42	26	9,5	16,5	
6 » 33 » — 33 » 20 »	39	26	8	18	
6 » 38 » — 38 » 20 »	39	25	6	19	
6 » 43 » — 43 » 20 »	39	27	7	20	
6 » 48 » — 48 » 20 »	39	25	5	20	
6 » 53 » — 53 » 20 »	39	24	4	20	
6 » 59 » — 59 » 20 »	36	24,5	4	20,5	
7 » 7 » — 7 » 20 »	36	24	3	21	

Versuch 14.

Froschherz isoliert (nach STRAUB) *rana esculenta 70 gr*

Zeit	Frequenz pro Min.	Höhe der Systole	Höhe der Diastole	Schlaghöhe	
6 U. 25 M. — 25 M. 20 S.	21	65	20	45	
6 » 32 » — 32 » 20 »	21	65	20	45	
6 » 41 » — 41 » 20 »	21	74	25	49	
6 » 44 » — 44 » 20 »	18	71	23	48	
6 » 47 » — 47 » 20 »	18	72	22	50	6 U. 49 M. — 6 U. 50 M. 40 S. Absaugen der Ringerlösung und Auffüllen 1 ccm *Isobebeerin 1 : 10000* Ringerlösung
6 » 51 » — 51 » 20 »	18	75	24	51	
6 » 53 » — 53 » 20 »	15	80	25	55	
6 » 56 » — 56 » 20 »	18	75	24	51	
6 » 58 » 40 S. - 59 »	18	73	24	49	
6 » 59 » 20 » - 59 » 40 »	0	45	45	0	
7 » 20 » - 40 »	6	67	29	38	
7 » 1 » — 1 » 20 »	6	67	28	39	
7 » 2 » 20 » - 2 » 40 »	6	65	30	35	
7 » 3 » 40 » - 4 »	6	59	31	28	
7 » 4 » 50 » - 5 » 10 »	6	56	32	24	
7 » 5 » 10 » - 5 » 30 »	18	58	28	30	
7 » 5 » 50 » - 6 » 10 »	18	63	26	37	
7 » 7 » 10 » - 7 » 20 »	18	64	25	39	
7 » 10 » 10 » - 10 » 20 »	21	65	23	42	
7 » 12 » 40 » - 13 »	21	63	23	40	
7 » 20 » — 20 » 20 »	21	60	24	36	
7 » 23 » — 23 » 20 »	21	59	25	34	
7 » 25 » — 25 » 20 »	21	55	25	30	
7 » 26 » 40 » - 27 »	21	55	26	29	7 U. 33 M. Absaugen der Giftlosung und auffullen 1 ccm Ringerlosung
7 » 34 » — 34 » 20 »	24	58	26	32	
7 » 36 » — 36 » 20 »	21	53	30	23	
7 » 38 » — 38 » 20 »	21	53	29	24	

Versuch 15.

Froschherz isoliert (nach STRAUB*) r. esculenta 70 g*

Zeit	Frequenz pro Min.	Höhe der Systole	Höhe der Diastole	Schlaghöhe	
24 X. 1 U. 25 M. - 25 M. 20 S	36	25	17.5	7,5	
3 " 15 " - 15 " 20 "	36	25	15	10	
3 " 27 " - 27 " 20 "	36	24	14,5	9.5	3 U. 29 M. Absaugen und Auffüllen von 1 ccm *Isobebeerinlösung 1 : 10.000* Ringerlösung
3 " 30 " - 30 " 20 "	30	27	15	12	
3 " 37 " - 37 " 20 "	36	28	14	14	
3 " 40 " - 40 " 20 "	42	26	14	12	
3 " 42 " - 42 " 20 "	42	22.5	14.5	8	
3 " 55 " - 55 " 20 "	42	23	15	8	3 U. 54 M. Absaugen und Auffüllen von 1 ccm Ringerlösung
4 " 0 " - 4 " 20 "	42	21,5	15	6,5	
4 " 6 " - 6 " 20 "	45	21,5	15	6,5	
4 " 11 " - 11 " 10 "	42	21	15,5	5,5	
4 " 17 " - 17 " 20 "	42	22	14,5	7,5	4 U. 15 M. Absaugen und Auffüllen mit 1 ccm *Isobebeerinlösung 1 : 5000*
4 " 21 " - 21 " 20 "	42	18 5	15,5	3	
4 " 32 " - 32 " 20 "	36	18,5	17,5	1	4 U. 35 M. Absaugen und Auffüllen 1 ccm Ringerlösung, ebenso 6 U.
6 " - 6 " 10 "	30	19	17	2	
25 X. 9 " - 9 " 10 "	24	22	15	7	
12 " - 12 " 10 "	18	21,5	15	6,5	

Diese Versuche zeigen eine verhältnismässig geringe, aber typische Herzwirkung, die im wesentlichen in einer Abnahme der Amplitudengrösse durch Verkleinerung der Systole besteht bei nur unbedeutender Aenderung der Frequenz (siehe Fig. 1).

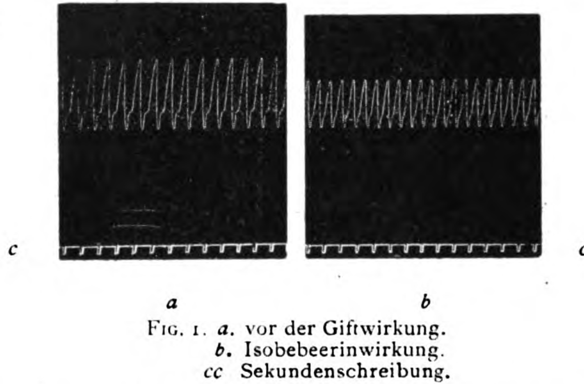


FIG. 1. *a.* vor der Giftwirkung.
b. Isobebeerinwirkung.
cc Sekundenschreibung.

Wenn am suspendierten Herzen bei seiner fortschreitenden Lähmung scheinbar ein Ausgiebigerwerden der diastolischen Erschlaffung zu bemerken ist (siehe Fig. 2), so dürfte dies auf die doppelte

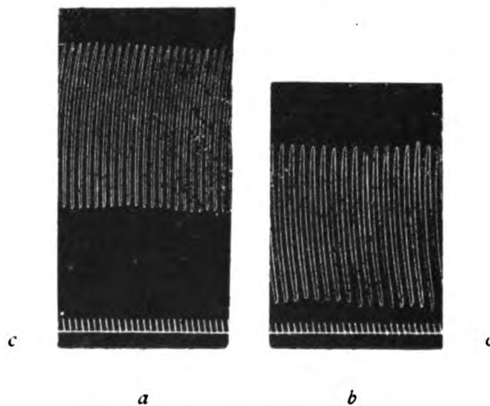


FIG. 2. *a.* vor der Giftwirkung.
b. Isobebeerinwirkung.
cc. Sekundenschreibung.

Belastung zurückzuführen sein, die das Herz in den normalen Kreislaufwiderständen und dem Belastungsgewicht des Schreibhebels zu überwinden hat. Die scheinbare Tonussenkung beim suspendierten Herzen ist also eine passive Dehnung des geschädigten Herzens durch die Belastung.

Insofern scheint in den Versuchen am STRAUB'schen Präparat die Giftwirkung reiner zur Geltung zu kommen; doch ist zu berücksichtigen, dass bei dieser Versuchsanordnung der Ventrikel nur gegen sehr geringe Widerstände arbeitet. Die beiden Methoden ergänzen sich also bis zu einem gewissen Grade.

C. Versuche an Ratten.

Versuch 16.

Ratte 1. 140 g.
8.9. 10 Uhr 47 Min. Subcutane Injektion von 0,5 ccm 1 % Isobebeerin = 0,035 *g pro* 1 *kg Ratte.*
Hierauf keine auffälligen Erscheinungen zu beobachten.
9.9. 135 g.
12.9. 135 g. 10 Uhr. Subcutane Injektion von 3 ccm 0,8 % Isobebeerin = 0,18 *g pro* 1 *kg.*
Darauf keine Erscheinungen.

Versuch 17.

Ratte 2. 180 g.
8.9. 10 Uhr 55 Min. Subcutane Injektion von 1,2 ccm 1 % Isobebeerin = 0,07 *g pro* 1 *kg.*
9.9. 185 g keine Erscheinungen.

Versuch 18.

Ratte 3. 140 g.
8.9. 11 Uhr 7 Min. Subcutane Injektion von 1,4 ccm 1 % Isobebeerin = 0,1 *g Isobebeerin pro* 1 *kg.*
9.9. 135 g keine auffallenden Erscheinungen.
12.9. 135 g Subcutane Injektion von 5,0 ccm 0,8 % Isobebeerin = 0,3 *g pro* 1 *kg.*
Darauf normales Verhalten.
13.9. 135 g, normales Verhalten.

Versuch 19.

Ratte 4. 125 g.
8.9. 4 Uhr 10 Min. Subcutane Injektion von 2,5 ccm 1 % Isobebeerin = 0,2 *g pro* 1 *kg.*
9.9. 120 g normales Verhalten.
12.9. 125 g 1 Uhr 50 M. subcutane Injection von 10 ccm 2 % Isobebeerin = 1,7 *g pro* 1 *kg.*
13.9. 125 g zeigt normales Verhalten.
15.9. morgens tot aufgefunden.
Die Sektion zeigt an den inneren Organen keinen pathologischen Befund. Injektionsstellen gelblich infiltriert.

Versuch 20.

Ratte 5. 130 g.
8.9. 3 Uhr 15 Min. subcutane Injektion von 2,6 ccm 2 % Isobebeerin = 0,4 *g pro kg.*
9.9. 130 g keine auffallenden Erscheinungen.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass die Ratten eine hohe Widerstandsfähigkeit gegen das Isobebeerin besitzen. Selbst eine Gabe von 1,7 g pro kg. wird ohne Schädigung ertragen. Der nach 3 Tagen eingetretene Tod muss einer Infektion zur Last gelegt werden. Auch im allgemeinen Verhalten der Tiere waren keine wesentlichen Veränderungen zu beobachten.

D. VERSUCHE AN KANINCHEN.

1. — Wirkung auf das allgemeine Verhalten.

a) *Subcutane Injektion.*

Versuch 21.

17.9. Kaninchen 43. 1070 g.
12 Uhr 30 Min. injiciert subcutan 1,0 ccm 1 % Isobebeerin
= 0,01 *g Isobebeerin pro kg*.
12 Uhr 35 Min. zeigt normales Verhalten.
1 Uhr 00 Min. zeigt normales Verhalten.

Versuch 22.

17.9. Kaninchen 42. 1270 g.
12 Uhr 5 Min. injiciert subcutan 1,8 ccm 2 % Isobebeerin
= 0,03 *g Isobebeerin pro kg*.
12 Uhr 7 Min. mühsame Fortbewegung, die durch Steifheit der Extremitäten bedingt erscheint.
12 Uhr 9 Min. streckt die Beine von sich, liegt schlaff auf dem Boden. Patellarreflexe vorhanden.
12 Uhr 45 Min. zieht die Beine wieder an, ist aber noch schlaff.
3 Uhr 30 Min. vollständig erholt.

Versuch 23.

17.9. Kaninchen 40. 1125 g.
11 Uhr 45 Min. injiciert subcutan 5,6 ccm 1 % Isobebeerin
= 0,5 *g Isobebeerin pro kg*.
11 Uhr 47 Min. Fortbewegung erschwert anscheinend durch Steifheit der Extremitäten.
11 Uhr 48 Min. streckt die Beine von sich und liegt schlaff auf dem Boden, macht Zitterbewegungen mit dem Kopf; vielleicht erhöhter Tonus der hinteren Extremitäten; Kniereflexe lebhaft.
12 Uhr 45 Min. zieht die Beine wieder an, setzt sich mit Mühe aufrecht.
3 Uhr 30 Min. vollkommen erholt.

Versuch 24.

17.9. Kaninchen 41. 965 g.
11 Uhr 50 Min. injiciert subcutan 4,8 ccm 2 % Isobebeerin
= 0,1 *g Isobebeerin pro kg*.
11 Uhr 52 Min. Das Tier legt sich hin, gleich darauf streckt es alle Extremitäten von sich. Zitterbewegungen mit dem Kopf, vielleicht erhöhter Tonus in den Hinterbeinen. Kniereflexe lebhaft.
12 Uhr 35 Min. das Tier liegt ganz schlaff auf dem Boden. Kniereflexe *nicht* mehr auszulösen.
1 Uhr das Tier lässt sich auf den Rücken legen.
3 Uhr ebenso. Vollkommen schlaff.
5 Uhr Tier fühlt sich kalt an und wird in eine Decke gewickelt.
18.9. 9 Uhr tot aufgefunden.
Sektion: eitrige Peritonitis, Leberabscesse (Parasiten?).

Versuch 25.

Kaninchen No 29. 1810 g.
2.10. 12 Uhr injiciert subcutan 4,5 ccm 1 % Isobebeerin
= *0,025 g Isobebeerin pro kg.*
3.10. 11 Uhr injiciert subcutan 4,5 ccm 1 % Isobebeerin: Harn: Albumen — Sacchar —.
4.10. 11 Uhr injiciert subcutan 4,5 ccm 1 % Isobebeerin:
5.10. 11 Uhr injiciert subcutan 4,5 ccm 1 % Isobebeerin:
6.10. 11 Uhr injiciert subcutan 4,5 ccm 1 % Isobebeerin:
7.10. 11 Uhr injiciert subcutan 4,5 ccm 1 % Isobebeerin:
8.10. morgens tot aufgefunden.
Sektion: Leber enthält Parasiten; die übrigen Organe sind auch mikroskopisch ohne Befund. Abscess am Bauch.

Bei diesen Versuchen besteht die Wirkung des Isobebeerin bei den kleinen Dosen in einer Parese der Extremitäten mit Andeutung von Spasmen in der Muskulatur. Bei den grösseren Gaben überwiegt die Lähmung und es kommt zur Aufhebung des Patellarreflexes. Nach einigen Stunden tritt vollständige Erholung ein.

b) *Intravenöse Injektion.*

Versuch 26.

Kaninchen 32. 2695 g. Pulsfrequenz 120.
Atemfrequenz 102.
8.9. 10 Uhr 08 Min. injiciert intravenös 5 ccm 1 % Isobebeerin
= 0,0185 *g Isobebeerin pro kg.*
10 Uhr 11 Min. Pulsfrequenz 200, Atemfrequenz 60.
10 Uhr 16 Min. Pulsfrequenz 240, Atemfrequenz 70.
Das Tier zeigt keine auffallenden Erscheinungen.
9.9. 2625 g Harn: Eiweiss positiv. Sacchar. neg.
15.9. Harn färbt sich beim Kochen mit HNO_3 rot.

Versuch 27.

Kaninchen 6. 2640 g.
8.9. 9 Uhr 52 Min. injiciert intravenös 10 ccm 1 % Isobebeerin
= 0,0378 *g Isobebeerin pro kg.*
9 Uhr 53 Min. das Tier wird schlaff, bekommt gleich darauf Krämpfe und nach einigen tiefen krampfhaften Atemzügen erfolgt
9 Uhr 55 Min. der Tod.

Versuch 28.

Kaninchen 42. 3005 g.
6.9. 4 Uhr 07 Min. injiciert intravenös 2 ccm 1 % Isobebeerin (0,02 g).
4 Uhr 27 Min. injiciert intravenös 2 ccm 1 % Isobebeerin (0,02 g).
4 Uhr 41 Min. bisher keine auffallenden Erscheinungen; intravenös 5 ccm 1 % Isobebeerin (0,05 g);
es lässt den Kopf hängen und ist schlaff.
Pupillen reagieren. Verlangsamung des Herzschlages bis auf 60 pro Min. oberflächliche Atmung, beides schnell vorübergehend.

5 Uhr 20 Min. intravenös 10 ccm (0,1 g).
5 Uhr 21 Min. das Tier legt sich auf die Seite, Atmung stark verlangsamt, Pupillen reagieren.
5 Uhr 23 Min. Krämpfe, starke Dyspnoe ; einige krampfhafte Atemzüge.
5 Uhr 25 Min. tot.
es wurden im ganzen injiciert

19 ccm = 0,063 g Isobebeerin pro kg.

Versuch 29.

Kaninchen 50. 2400 g.
12.9. 5 Uhr injiciert intravenös 2 ccm 0,8 % Isobebeerin (0,016 g).
5 Uhr 10 Min. normales Verhalten, ebenso nach.
5 Uhr 15 Min. injiciert intravenös 3 ccm 0,8 % Isobebeerin (0,024 g).
5 Uhr 30 Min. injiciert intravenös 5 ccm 0,8 % Isobebeerin (0,04 g). gleich darauf schlaff, legt sich das Tier hin.
5 Uhr 45 Min. noch nicht imstande, sich aufrecht zu erhalten.
6 Uhr 30 Min. hat sich vollkommen erholt.
13.9. Harn : Eiweiss : neg. ; Zucker : neg.
Harn von auffallend dunkelgrünroter Farbe.
Blutprobe }
Gallenfarbstoffprobe } neg.
14.9. Harn dunkelrot.
15.9. Harnfarbe normal : Harn wird beim Erwärmen mit HNO_3 rot : diese rote Lösung mit Kalilauge versetzt, lässt in der Farbe deutlich nach (Vergleich mit Kontrolle Wasser).
Da dasselbe Verhalten bei reinen Isobebeerinlösungen eintritt, so darf angenommen werden, dass das Alkaloid, wenigstens zum Teil, unverändert ausgeschieden wird.

Die Versuche zeigen, dass das Gift natürlicherweise bei intravenöser Injektion eine erhöhte Toxizität besitzt. Die Symptome der Vergiftung sind : eine motorische Lähmung und eine erhebliche Schädigung der Atmung, die bei den tödlichen Dosen vollkommen gelähmt wird, wie auch die jetzt zu schildernden Blutdruck- und Atmungsversuche beweisen. Bei nicht tödlichen Gaben erholt sich das Tier schnell wieder.

2. — Blutdruckversuche mit Registrierung der Atmung.

Methode : Der Blutdruck wurde aufgeschrieben mit dem GAD'schen Blutwellenschreiber, der durch Glasrohr und Druckschlauch mit einer in die Arteria carotis eingebundenen Kanüle verbunden war. Die Atmung wurde in einigen Versuchen graphisch registriert, und zwar wurde die MAREY'sche Kapsel an eine in die Nase eingeführte Kanüle angeschlossen (Methode von STRAUB) oder nach vorangegangener Tracheotomie mit einer Trachealkanüle in Verbindung gebracht; in anderen Versuchen wurde das Atemvolumen mit Hilfe einer ELSTER'-schen Gasuhr am tracheotomierten Tiere bestimmt, dessen Einatmungs- und Ausatmungsluft durch Wasserventile geschieden wurde.

Versuch 30.

Kaninchen Nr S. 2450 g — Isobebeerin subcutan

Zeit	Pulsfrequenz	Pulsdruck 2	Mittlerer Blutdruck mmHg 1	Atmungs- frequenz	Atmungs- grösse 3	Tracheotomie, graphische Registrierung der Atmung
9 U. 53 M. — 53 M. 20 S.	276	34	108	45	27	
10 » 9 » — 9 » 20 »	267	29	100	51	30	
10 » 10 » 50 S. — 11 » 10 »	264	38	106	54	33	10 U. 9 M 45 S. — 10 M. 10 S. *Injektion* von *3 ccm 2 °/₀ Isobebeerin* subcutan
10 » 12 » — 12 » 20 »	264	35	100	54	30	
10 » 16 » — 16 » 20 »	270	31	198	54	31	
10 » 22 » — 22 » 20 »	261	35	100	60	32	
10 » 26 » — 26 » 20 »	252	40	106	54	34	
10 » 28 » — 28 » 20 »	267	35	100	57	32	10 U. 30 M. 12 S. — 31 M. 5 S. *Injektion* von *9 ccm 2 °/₀ Isobebeerin* subcutan
10 » 31 » 20 » — 31 » 40 »	261	31	106	60	35	
10 » 35 » — 35 » 20 »	264	27	104	57	33	
10 » 40 » — 40 » 20 »	264	27	104	60	33	
10 » 47 » — 47 » 20 »	264	31	106	60	33	
10 » 55 » — 55 » 20 »	261	31	106	54	32	
11 » 2 » — 2 » 20 »	264	31	106	54	32	
11 » 10 » — 10 » 20 »	273	31	106	54	32	
11 » 20 » — 20 » 20 »	264	31	106	54	33	
11 » 30 » — 30 » 20 »	255	31	106	51	35	
11 » 40 » — 40 » 20 »	267	33	108	54	34	
11 » 50 » — 55 » 20 »	264	33	108	57	32	11 U. 50 M. 15 S. Klopfen auf den Bauch
11 » 50 » 20 » — 50 » 40 »	270	40	115	57	33	
11 » 51 » 5 » — 51 » 25 »	264	31	102	57	34	
11 » 53 » 40 » — 54 »	270	30	112	51	20	
12 » — 12 » 20 »	264	33	108	57	28	
12 » 10 » — 10 » 20 »	267	33	108	57	30	
12 » 20 » 40 » — 21 »	240	31	109	54	26	12 U. 20 M. Vagotomie
12 » 21 » 38 » — 21 » 48 »	180	52	74	54	28	12 U. 21 M. 35 S. Vagusreizung elektrisch
12 » 21 » 55 » — 22 » 15 »	240	33	108	51	25	

Fortsetzung Versuch 30.

Zeit	Pulsfrequenz	Pulsdruck [2]	Mittlerer Blutdruck mmHg [1]	Atmungs- frequenz	Atmungs- grösse [3]	Tracheotomie, graphische Registrierung der Atmung
12 " 23 " 13 " — 23 " 33 "	243	33	108	51	25	12 U. 23 M. 38 S. Vagusreizung 0 cm Rollenabstand
12 " 23 " 40 " — 24 " 50 "	188	40	97	54	28	
12 " 24 " 5 " — 24 " 25 "	240	30	108	48	27	

1 abgelesen mit einer empirischen Eichung des Gad'schen Blutwellenschreibers.
2 Pulsdruck = Differenz von maximalem und minimalem Blutdruck.
3 Abstand von Zu- und Expiration auf der Kurve in mm gemessen.
} so auch in den folgenden Blutdruckversuchen.

Nach subcutaner Injektion von ***0,025 g und 0,075 g Isobebeerin pro 1 kg*** Vertiefung der Atmung durch Zunahme von Atemfrequenz und Atemgrösse, siehe Fig. 3. Blutdruck und Pulsfrequenz blieben auf gleicher Höhe. Der Nervus vagus war erregbar.

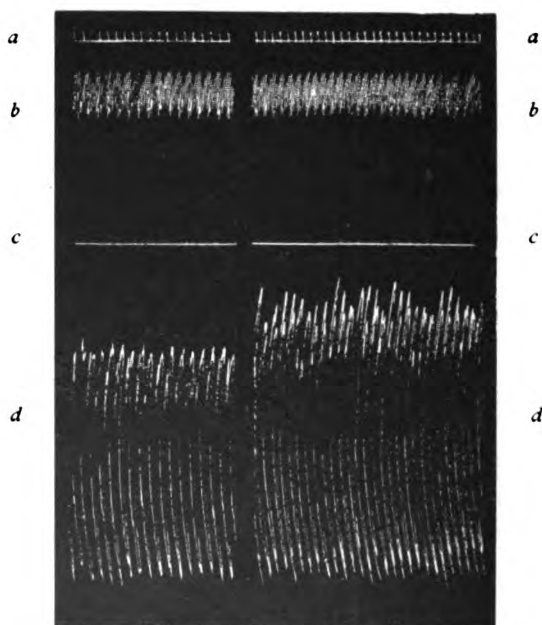


Fig. 3. *a*. Sekundenschreibung; *b*. Blutdruck; *c*. Nullinie; *d*. Atmung.

Versuch 31.

Kaninchen Nr 9. 2565 g — Isobebeerin subcutan

Zeit	Pulsfrequenz	Pulsdruck	Mittlerer Blutdruck in mm Hg	Atmungs-frequenz	Atmungs-volumen pro Min. in ccm	Volumen des einzelnen Atemzuges in ccm	Tracheotomie, Atemventile und Gasuhr.
5 U. 3 M. — 3 M. 20 S.	258	34	108	126	750	5,9	
5 » 8 » — 8 » 20 »	246	34	108	120	783	6,5	
5 » 15 » — 15 » 20 »	225	31	102	93	720	7,7	
5 » 20 » — 20 » 20 »	237	31	102	93	690	7,4	
5 » 28 » — 28 » 20 »	221	35	100	72	720	10	
5 » 33 » — 33 » 20 »	237	31	102	48	690	14	5 U. 33 M 45 S. — 34 M. 20 S. *Injection* von *12 ccm 2 %. Isobebeerin* subcutan.
5 » 34 » 40 S. — 35 »	243	32	114	51	618	12	
5 » 37 » — 37 » 20 »	231	34	108	42	546	13	
5 » 40 » — 40 » 20 »	225	31	102	42	564	13	
5 » 45 » — 45 » 20 »	231	33	105	39	582	15	
5 » 50 » — 50 » 20 »	231	30	102	39	582	15	
5 » 55 » — 55 » 20 »	234	34	108	39	582	15	
6 » — 6 » 20 »	225	31	109	39	582	15	
6 » 6 » — 6 » 20 »	237	34	107	36	600	17	
6 » 10 » — 10 » 20 »	234	34	104	33	618	18	
6 » 15 » — 15 » 20 »	237	31	102	33	618	18	
6 » 20 » — 20 » 20 »	234	34	108	36	600	17	
6 » 25 » — 25 » 20 »	237	30	106	33	564	17	
6 » 31 » — 31 » 20 »	234	30	106	39			6 U. 31 M. Vagotomie
6 » 31 » 45 » — 31 » 55 »	240	32	113	42			
6 » 32 » 50 » — 33 »	192	28	105	42			6 U. 32 M. 50 S. Vagusreizung 10 cm Rollenabstand
6 » 33 » — 33 » 20 »	228	34	108	42			
6 » 33 » 20 » — 33 » 40 »	180	31	102	60			6 U. 33 M. 20 S. Vagusreizung 0 cm Rollenabstand
6 » 33 » 50 » — 34 »	252	32	116	42			
6 » 35 » 30 » — 35 » 50 »	252	35	118	39	618	16	
6 » 36 » 10 » — 36 » 30 »	240	32	109	33			

Nach subcutaner Injektion von 0,1 g Isobebeerin pro 1 kg fand eine Abnahme des Atemvolumens um 20 %, Volumenzunahme des einzelnen Atemzuges ohne wesentliche Veränderung von Blutdruck und Pulsfrequenz statt. Der N. vagus blieb erregbar.

Versuch 32.

Kaninchen Nr 1, 2475 g — Isobebeerin intravenös

Zeit	Pulsfrequenz	in mm Hg		Atmungs		Nasenkanüle, graphische Registrierung der Atmung
		Pulsdruck	Mittlerer Blutdruck	frequenz	grösse	
4 U. 17 M 30 S. — 17 M. 50 S	231	56	134	27	19	
4 „ 20 „ 7 „ — 20 „ 27 „	249	60	121	39	17	
4 „ 21 „ 7 „ — 21 „ 27 „	273	57	109	57	17	4 U. 21 M. 7 S. *Injection* von *1 ccm 1 %/₀ Isobebeerin* intravenös
4 „ 21 „ 27 „ — 21 „ 47 „	244	55	100	36	17	
4 „ 22 „ 27 „ — 22 „ 47 „	246	35	83	36	17	
4 „ 23 „ 27 „ — 23 „ 47 „	249	34	74	45	17	
4 „ 26 „ — 26 „ 20 „	234	34	79	57	18	
4 „ 29 „ — 29 „ 20 „	234	37	91	72	17	
4 „ 30 „ — 30 „ 20 „	237	37	91	66	16	4 U. 29 M. 54 S. — 30 M. 36 S *Injektion* von *2 ccm* 1 %/₀ *Isobebeerin* intravenös
4 „ 30 „ 36 „ — 30 „ 56 „	228	38	77	57	13	
4 „ 31 „ 40 „ — 32 „	216	38	67	51	15	
4 „ 33 „ — 33 „ 20 „	210	38	67	54	13	
4 „ 34 „ — 34 „ 20 „	219	38	81	60	12	
4 „ 38 „ 20 „ — 38 „ 40 „	180	42	130	12	12	4 U. 38 M. 10 S. NH_3 — Dämpfe
4 „ 38 „ 40 „ — 39 „	222	42	103	27	22	
4 „ 39 „ 30 „ — 39 „ 50 „	165	56	133	21	5	4 U 39 M. 10 S. NH_3 — Dämpfe
4 „ 40 „ 30 „ — 40 „ 50 „	213	42	103	30	23	
4 „ 47 „ — 47 „ 20 „	159	42	130	3	8	4 U. 46 M. — 47 M. 20 S. Zigarrenrauch
4 „ 49 „ 2 „ — 49 „ 22 „	213	36	107	27	18	
4 „ 49 „ 42 „ — 50 „ 2 „	183	66	93	30	5	4 U. 49 M. 22 S. — 49 M. 42 S. *Injection* von *4 ccm 1 %/₀ Isobebeerin* intravenös
4 „ 50 „ 42 „ — 51 „ 2 „	168	24	69	27	7	
4 „ 51 „ 6 „ — 51 „ 26 „	165	32	64	36	8	
4 „ 52 „ 20 „ — 52 „ 40 „	171	35	51	33	10	
4 „ 53 „ — 53 „ 20 „	90	55	50	33	9	
4 „ 54 „ 15 „ — 54 „ 35 „	87	53	54	36	10	
4 „ 55 „ 10 „ — 55 „ 30 „	90	48	62	39	10	
4 „ 56 „ 5 „ — 56 „ 25 „	96	48	72	36	11	
4 „ 58 „ 20 „ — 58 „ 40 „	105	47	85	39	18	
5 „ 1 „ — 1 „ 20 „	111	49	84	39	20	
5 „ 1 „ 35 „ — 1 „ 55 „	102	41	89	12	16	
5 „ 1 „ 55 „ — 2 „ 15 „	99	47	85	21	11	
5 „ 6 „ — 6 „ 20 „	114	56	93	39	21	

Nach den intravenösen Injektionen erfolgte eine Abnahme des Blutdrucks, der Pulsfrequenz, des Pulsdruckes und der Atmung. Der Nervus vagus und das vasomotorische Zentrum blieben erregbar.

Versuch 33.

Kaninchen Nr. 6,2425 g — Isobebeerin intravenös

13.-IX. Zeit	Pulsfrequenz	in mm Hg Pulsdruck	in mm Hg Mittlerer Blutdruck	Atmungs- frequenz	Atmungs- grösse	Tracheotomie, graphische Registrierung der Atmung
10 U. 52 M. — 52 M. 20 S.	240	33	112	48	14	
10 " 55 " — 55 " 20 "	237	29	110	51	19	
10 " 56 " — 56 " 20 "	234	34	108	99	36	10 U. 56 M. Zigarrenrauch
10 " 56 " 20 S. — 56 " 40 "	234	29	108	60	35	
10 " 58 " 20 " — 58 " 40 "	219	26	104	54	23	
10 " 59 " 35 " — 59 " 55 "	237	37	117	42	26	
11 " 35 " — 11 " 55 "	240	39	113	42	29	
11 " 1 " 55 " — 2 " 15 "	234	39	113	42	28	
11 " 3 " — 3 " 20 "	234	39	113	45	34	
11 " 5 " 5 " — 5 " 25 "	237	39	123	48	35	11 U 5 M. 25 S — 6 U. *Injektion* von *5 ccm 1 %* *Isobebeerin* intravenös
11 " 5 " 40 " — 6 "	183	26	104	30	36	
11 " 6 " 45 " — 7 " 5 "	192	24	78	27	33	
11 " 7 " 35 " — 7 " 55 "	177	22	49	18	55	
11 " 8 " 18 " — 8 " 38 "	177	30	38	30	45	
11 " 9 " 32 " — 9 " 52 "	90	40	37	18	43	
11 " 10 " 20 " — 10 " 40 "	78	25	23	3	35	
11 " 11 " 16 " — 11 " 36 "	84	45	32	12	3	
11 " 12 " 16 " — 12 " 36 "	66	6	10	0	0	

Es trat eine Abnahme von Puls- und Atemfrequenz und Verminderung des Blutdruckes auf, der Tod erfolgte durch Stillstand der Atmung.

Versuch 34.

Kaninchen Nr. 10, 1750 g — Isobebeerin intravenös

Zeit		Pulsfrequenz	in mm Hg Pulsdruck	in mm Hg Mittlerer Blutdruck	Atem- frequenz	Atem- volumen pro Min.	Volumen des einzelnen Atemzuges in ccm	Tracheotomie, Atemventile, Gasuhr.
5 U 23 M.	— 23 M. 20 S.	261	28	86	62	432	6,9	
5 " 28 "	— 28 " 20 "	258	28	82	66	582	8,8	
5 " 33 "	— 33 " 20 "	252	32	84	75	642	8,5	
5 " 39 "	— 39 " 20 "	249	27	85	72	528	7,3	
5 " 44 "	— 44 " 20 "	246	27	96	69			
5 " 45 "					75	600	8,0	
5 " 47 "	— 47 " 10 "	228	31	94	78			
5 " 47 " 16 S.	— 47 " 36 "	192	40	75	72			5 U. 47 M. 16 S Vagusreizung 15 cm Rollenabstand
5 " 47 " 38 "	— 47 " 48 "	252	20	90	78			
5 " 51 "	— 51 " 20 "	249	27	96	69	516	7,5	
5 " 55 " 30 "	— 55 " 40 "	252	27	96	72	618	8,5	
5 " 55 " 55 "	— 56 " 5 "	180	34	83	72			5 U 55 M 55 S. Vagusreizung 17 cm Rollenabstand (Reizschwelle)
5 " 56 " 15 "	— 56 " 25 "	252	22	89	72			
6 "	— 6 " 20 "	246	27	96	78	690	8,8	
6 " 5 "	— 5 " 20 "	249	25	88	69			
6 " 9 "	— 9 " 20 "	243	25	90	66	600	9,0	6 U. 9 M. 45 — 9 U. 50 S. *Injektion* von *2,5 ccm 1 % Isobebeerin* intravenös
6 " 9 " 50 "	— 10 " 10 "	234	14	93				
6 " 10 " 25 "	— 10 " 45 "	192	13	55				
6 " 11 "	— 11 " 20 "	150	13	27				
6 " 12 "	— 12 " 20 "	165	12	21		60		
6 " 13 "	— 13 " 20 "	192	10	20				von 6 U. 13 M 20 S ab künstliche Atmung
6 " 14 "	— 14 " 20 "	165	16	21				
6 " 15 "	— 15 " 20 "	156	27	27				
6 " 16 " 20 "	— 16 " 40 "	180	18	31				
6 " 16 " 50 "	— 17 " 10 "	156	20	46				
6 " 18 "	— 18 " 20 "	204	26	80				
6 " 19 "	— 19 " 20 "	192	17	50				

Fortsetzung Versuch 34.

Zeit		Pulsfrequenz	in mm Hg		Atem-		Volumen des einzelnen Atemzuges in ccm	Tracheotomie, Atemventile, Gasuhr
			Pulsdruck	Mittlerer Blutdruck	frequenz	volumen pro Min.		
6 » 20 »	— 20 » 20 »	201	17	57				
6 » 24 »	— 24 » 20 »	228	18	77				
6 » 27 »	— 27 » 20 »	237	18	87				6 U. 27 M. 20 S Abbrechen der künstlichen Atmung
6 » 28 »	— 28 » 20 »	240	16	88	62	498	8 0	
6 » 32 »	— 32 » 20 »	234	18	91	69	582	8 4	
6 » 36 »	— 36 » 20 »	238	23	94				
6 » 37 » 10 »	— 37 » 20 »	183	23	88				6 U. 37 M. 10 S Vagusreizung 0 cm Rollenabstand (schwächere Ströme waren unwirksam)
6 » 38 » 10 »	— 38 » 20 »	240	23	95	70	582	8 3	

Bald nach der Injektion stand die Atmung still; nach Einleitung der künstlichen Atmung erholte sich das Tier wieder. Der Nervus vagus war dann nur mit dem stärksten Strom erregbar.

Versuch 35.

Kaninchen Nr 12, 2000 g — Isobebeerin intravenös

Zeit		Pulsfrequenz	in mm Hg		Atem-		Tracheotomie, graphische Registrierung der Atmung
			Pulsdruck	Mittlerer Blutdruck	frequenz	grösse	
10 U. 42 M	— 42 M. 20 S	195	25	112	24	16,5	
10 » 45 »	— 45 » 20 »	201	29	110	30	17	
10 » 47 » 10 S.	— 47 » 20 »	198	27	111	24	15	
10 » 47 » 23 »	— 47 » 28 »	132	23	89	30	16	10 U. 47 M. 23 S. Vagusreizung 10 cm. Rollenabstand
10 » 47 » 38 »	— 47 » 48 »	180	27	108	24	14	
10 » 51 »	— 51 » 20 »	180	21	111	24	18	
10 » 53 » 30 »	— 53 » 50 »	183	24	110	24	16	10 U. 53 M. 10 S. *Injektion* von *2 mg Atropin. sulfur.* intravenös
10 » 54 » 55 »	— 55 » 15 »	183	22	107	30	18	10 U. 54 M. 55 S. Vagusreizung 0 cm Rollenabstand
10 » 56 »	— 56 » 10 »	180	22	107	30	20	

Fortsetzung Versuch 35.

Zeit	Pulsfrequenz	in mm Hg		Atem-		Tracheotomie, graphische Registrierung der Atmung
		Pulsdruck	Mittlerer Blutdruck	frequenz	grösse	
10 » 56 » 40 » — 57 »	174	11	99	21	13	10 U. 56 M. 15 S. — 56 M. 20 S. *Injektion* von *1 ccm 1 °/₀ Isobebeerin* intravenös
10 » 57 » 14 » — 57 » 34 »	180	13	107	24	15	
10 » 58 » 20 » — 58 » 40 »	183	15	105	24	19	10 U. 58 M. 20 S. Vagusreizung 0 cm Rollenabstand
11 » 2 » — 2 » 20 »	177	14	102	27	16	
11 » 7 » — 7 » 20 »	174	12	99	30	16	
11 » 12 » — 12 » 20 »	177	15	105	30	15	
11 » 20 » — 20 » 20 »	177	15	105	33	17	
11 » 21 » 38 » — 21 » 58 »	162	7	94	21	10	10 U. 21 M. — 21 M. 20 S. *Injektion* von *2 ccm 1 °/₀ Isobebeerin* intravenös
11 » 22 » 10 » — 22 » 30 »	84	12	90	21	12	
11 » 23 » 50 » — 24 » 10 »	81	19	81	18	16	
11 » 26 » — 26 » 10 »	54	23	52	12	17	
11 » 26 » 16 » — 26 » 36 »	12	20	42	12	8	
11 » 26 » 36 » — 26 » 46 »	120	18	69	30	27	
11 » 26 » 46 » — 27 » 6 »	129	22	78	21	7	
11 » 28 » — 28 » 20 »	81	19	82	15	18	
11 » 30 » — 30 » 20 »	81	22	94	15	18	
11 » 34 » — 34 » 20 »	144	19	108	15	19	
11 » 39 » — 39 » 20 »	147	20	110	18	19	
11 » 45 » — 45 » 20 »	153	20	110	21	20	
11 » 50 » — 50 » 20 »	165	20	110	33	22	
12 » — 12 » 20 »	180	16	117	33	23	
12 » 3 » — 3 » 10 »	187	17	122	36	26	12 U. 3 M. Vagusreizung 0 cm Rollenabstand

Um zu entscheiden, ob die Abnahme der Pulsfrequenz auf Vagusreizung beruht, wurde der Nervus vagus durch Atropin gelähmt. Trotzdem fand die gleiche Abnahme der Pulsfrequenz statt, die ebenso wie die Verkleinerung des Pulsdruckes auf eine Schädigung des Herzens zurückgeführt werden muss. Es trat ferner wieder die Abnahme des Blutdrucks, der Atemfrequenz und der Atemgrösse auf; das Tier erholte sich aber wieder.

Versuch 36.

Kaninchen Nr. 29. 2150 g — Isobebeerin intravenos

Zeit	Pulsfrequenz	in mm Hg Pulsdruck	in mm Hg Mittlerer Blutdruck	Atem-frequenz	Atem-volumen p. Min. in ccm	Volumen d. einzeln. Atemzuges in ccm	Tracheotomie, Atemventile Gasuhr
12 U. 30 M. — 30 M. 20 S.	201	31	98	36	400	11	
12 » 33 » — 33 » 20 »	192	31	102	36	409	11	
12 » 36 » 40 S. — 37 »	183	29	95				
12 » 37 » 4 » — 37 » 8 »	165	41	68				12 U. 37 M. 4 S. Vagusreizung 10 cm Rollenabstand
12 » 37 » 12 » — 37 » 22 »	186	30	94				
12 » 38 » 30 » — 38 » 50 »	192	37	91	36	400	11	
12 » 38 » 58 » — 39 » 18 »	192	27	111	36	529	14	12 U. 38 M. 58 S. Einatmung von Luft aus dem Gummibeutel bis 12 U. 39 M. 12 S.
12 » 39 » 30 » — 39 » 50 »	192	31	98	36	720	20	
12 » 40 » 30 » — 40 » 50 »	195	30	94	39	419	10	
1 » 6 » 20 » — 6 » 40 »	195	25	108	42	563	13	1 U. 6 M. 42 S. — 7 M. 52 S. Einatmung von Luft mit *8,8* % CO_2 a. d. Gummibeutel
1 » 7 » 25 » — 7 » 45 »	108	47	148	39	857	22	
1 » 7 » 55 » — 8 » 5 »	156	35	118	36	857	23	
1 » 8 » 20 » —				42	692	16	
1 » 13 »				45	692	15	
1 » 20 » — 20 » 20 »	198	34	112	42	692	16	
1 » 23 » 10 » — 23 » 30 »	195	26	104	39	545	14	1 U. 23 M. 30 S. — 23 M. 34 S. *Injektion* von *1 ccm 1* % *Isobebeerin* intravenos
1 » 24 » 20 » — 24 » 20 »	198	22	106	39	607	17	
1 » 26 » — 26 » 20 »	210	22	106	42	581	14	1 U. 26 M. 40 S. — 27 M. 20 S. Einatmung von Luft mit *8,8* % CO_2 a. d. Gummibeutel
1 » 27 » — 27 » 20 »	174	16	112	42	900	22	
1 » 27 » 50 » — 28 »	180	29	109				
1 » 28 » 10 » —				42	857	20	
1 » 29 » — 29 » 10 »	198	27	111				
1 » 29 » 20 » — 29 » 28 »	175	27	100				1 U. 29 M. 20 S. Vagusreizung 5 cm Rollenabstand (vorher bei 10 cm R. A. erfolglos)
1 » 29 » 30 » — 29 » 40 »	186	27	107				
1 » 30 » 50 » — 31 »	192	25	105				
1 » 31 » — 31 » 10 »	120	30	90				1 U. 31 M. Vagusreizung o cm Rollenabstand.
1 » 31 » 10 » — 31 » 20 »	170	26	104				

Fortsetzung Versuch 36

Zeit	Pulsfrequenz	in mm Hg Pulsdruck	Mittlerer Blutdruck	Atem- frequenz	volumen p. Min. in ccm.	Volumen d. einzeln. Atemzuges in ccm.	Tracheotomie. Atemventile Gasuhr.
1 U. 34 M. —				36	667	19	1 U. 35 M. — 35 M. 10 S. *Injektion* von *2 ccm 1 % Isobebeerin* intravenös
1 » 37 » — 37 M. 20 S.	180	19	96	30	203	6.7	
1 » 38 » — 38 » 20 »	180	16	92	30	387	1,3	1 U. 37 M. 40 S. — 38 M. 30 S. Einatmung von Luft mit *8,8 % CO^2* a. d. Gummibeute
1 » 40 » 40 » 20 »	182	25	102				
1 » 40 » 40 S. — 41 »	182	26	104				1 U. 40 M. 40 S. Vagusreizung 0 cm Rollenabstand
1 » 42 »				48	581	12	
3 » 15 » — 15 » 10 »	210	27	111				
3 » 15 » 10 » — 15 » 20 »	140	35	100				3 U. 15 M. 10 S. Vagusreizung 10 cm Rollenabstand
3 » 15 » 20 » — 15 » 30 »	230	30	115				
3 » 27 » — 27 » 20 »	225	30	115	39	693	18	
3 » 33 » — 33 » 20 »	207	31	119	45	720	16	
3 » 45 » — 45 » 10 »	216	31	119	42	581	14	3 U. 45 M 10 S. — 45 M. 20 S. *Injektion* von *2 ccm 1 % Isobebeerin* intravenös
3 » 45 » 40 » — 46 »	216	15,5	117	45	667	15	
3 » 49 » — 49 » 10 »	186	17	109	45	581	13	
3 » 49 » 10 » — 49 » 20 »	186	17	107				3 U. 49 M. 10 S. Vagusreizung 10 cm Rollenabstand

In diesem Versuch wurde nach dem Vorgange von LOEWY (1) die Erregbarkeit des Atemcentrums geprüft, indem der Inspirationsluft des Tieres 8,8 % Kohlensäure beigemengt wurden. Das Tier atmete dies Gasgemisch aus einem Gummibeutel ein. Nach der intravenösen Injektion von 0,01 g Isobebeerin war die Erregbarkeit des Atemcentrums erhöht. Nach der Injektion von 0,2 g war dieselbe vermindert. Der Nervus vagus war nach der 2. Injektion gelähmt, erholte sich aber wieder in 1 $^1/_2$ Stunden, um nach einer neuen Injektion von 0,02 g von neuem gelähmt zu sein.

(1) LOEWY A. *Pflügers Archiv für die ges. Physiologie* **47**, S. 601, 1890.

Versuch 37.

Kaninchen Nr 15. 1720 g — Isobebeerin subcutan und intravenös

Zeit	Pulsfrequenz	in mm Hg Pulsdruck	Mittlerer Blutdruck	Atem- frequenz	volumen p. Min. in ccm.	Volumen d. einzeln. Atemzuges in ccm.	Tracheotomie, Atemventile Gasuhr.
11 U. 17 M. — 17 M 20 S.	195	27	116	54	392	7,2	
11 „ 22 „ — 22 „ 20 „	201	27	116	54	500	9,2	
11 „ 27 „ — 27 „ 20 „	201	27	107	54	346	6,4	
11 „ 31 „ — 31 „ 20 „	213	27	107	54	400	7,4	
11 „ 34 „				60	500	8,3	
11 „ 36 „ 20 S. — 36 „ 40 „	213	30	115				
11 „ 36 „ 50 „ — 37 „ 10 „	153	23	132	60	750	12,5	11 U. 36 M. 40 S. — 37 M. 30 S. Einatmung von Luft mit 10 °/o CO_2
11 „ 38 „				57	750	13,1	
11 „ 42 „				54	486	9	
11 „ 45 „ — 45 „ 20 „	225	23	116	54	450	8,3	
11 „ 48 „ 30 „ — 48 „ 50 „	222	23	116				11 U. 48 M. 10 S — 48 M. 30 S. *Injektion* von *17 ccm 1 °/o Isobebeerin subcutan*
11 „ 52 „ — 52 „ 20 „	222	25	112	48	486	10,1	
11 „ 55 „ — 55 „ 20 „	225	27	111	51	439	8,6	
12 „ — 12 „ 20 „	228	27	111	48	462	9,6	
12 „ 5 „ — 5 „ 20 „	225	25	112	48	514	10,7	
12 „ 10 „ — 10 „ 20 „	222	27	111	51	514	10,0	
12 „ 15 „ — 15 „ 20 „	219	23	109	51	562	11	
12 „ 20 „				48	545	11,3	
12 „ 21 „ — 21 „ 20 „	225	23	109				
12 „ 21 „ 30 „ — 21 „ 50 „	93	11	88	57	857	15,0	12 U. 21 M. 20 S. — 22 M Einatmung von Luft mit *10 °/o CO_2*
12 „ 22 „ 30 „ — 22 „ 40 „	210	25	112				
12 „ 23 „				54	692	12,7	
12 „ 25 „ — 25 „ 20 „	222	23	113	51	529	10,3	
12 „ 30 „ — 30 „ 20 „	228	24	108	48	529	10,8	
12 „ 38 „ — 38 „ 20 „	225	26	111				12 U 38 M 50 S — 39 M. 15 S. *Injektion* von *1.4 ccm 1 °/o Isobebeerin intravenös*
12 „ 39 „ 30 „ — 39 „ 50 „	189	10	91				
12 „ 40 „ — 40 „ 20 „	102	18	69	28	150	5,3	
12 „ 41 „ 40 „ — 42 „	90	26	40	32	200	6,2	12 U. 41 M. — 42 M. 20 S. Einatmung von Luft mit 10 °/o CO^2

Fortsetzung Versuch 37.

Zeit	Pulsfrequenz	in mm Hg Pulsdruck	in mm Hg Mittlerer Blutdruck	Atem-frequenz	Atem-volumen p. Min. in ccm.	Volumen d. einzeln. Atemzuges in ccm.	Tracheotomie, Atemventile Gasuhr
12 M. 42 M — 42 M. 20 S	90	13	32				
12 „ 42 „ 40 S. — 43 „	90	28	47	29	128	4.4	
12 „ 44 „ 20 „ — 44 „ 40 „	162	16	74				
12 „ 46 „ 20 „ — 46 „ 40 „	201	14	89	33	231	7	
12 „ 48 „ — 48 „ 20 „	180	16	84				
12 „ 50 „ — 50 „ 20 „	171	14	79	36	200	5.5	
12 „ 55 „ — 55 „ 20 „	171	14	79	33	188	5.7	12 U. 55 M. 20 S — 56 M. Einatmung von Luft mit 10 % CO_2
12 „ 55 „ 20 „ — 55 „ 40 „	132	20	72	52	400	7.7	
12 „ 56 „ 40 „ — 57 „	171	14	79				
12 „ 58 „				36	222	6.2	
1 „				39	261	6.7	
1 „ 5 „				48	367	7.6	
1 „ 8 „ — 8 „ 20 „	192	18	100				
1 „ 20 „ — 20 „ 20 „	220	18	100	51	529	10.3	

In diesem Versuche wurde die Erregbarkeit des Atemcentrums auf dieselbe Weise geprüft wie in Versuch 36. Zur Erreichung einer länger anhaltenden Wirkung wurde zunächst das Gift subcutan gegeben. Hierauf war die Erregbarkeit des Atemcentrums gesteigert. Nach der folgenden intravenösen Injektion nahm das Atemvolumen und die Atemfrequenz stark ab und die Erregbarkeit des Atemcentrums war nunmehr herabgesetzt, stieg aber bei zunehmender Erholung langsam wieder an. Fig. 4 gibt die Schwankungen des Atemvolumens während dieses Versuches wieder.

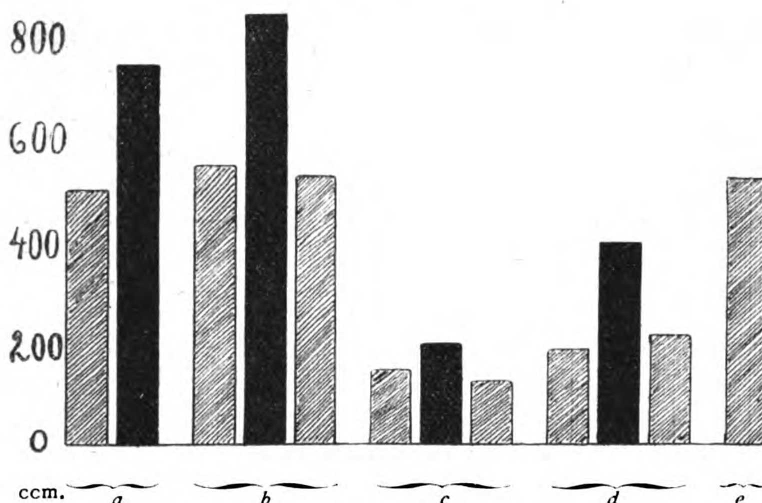


Fig. 4. — schwarze Säulen: Atemvolumen nach Kohlensäusereizung
a. vor Injektion; *b.* nach subcutaner Injektion
c. nach intravenöser Injektion
d. und *e* während und nach der Erholung.

Blutdruck und Pulsfrequenz blieben nach der subcutanen Injection auf gleicher Höhe, fielen jedoch nach der intravenösen vorübergehend stark ab.

Nach dem Versuch war das entfesselte Tier vollkommen schlaff und liess sich auf den Rücken legen; die Patellarreflexe fehlten, während sie vor dem Versuch auszulösen waren. 7 1/2 Stunden später (7 Uhr) sass das Tier wieder aufrecht und die Patellarreflexe waren wieder auszulösen. Das Kaninchen starb bald darauf durch Verstopfung der Trachealkanüle.

ANTIPYRESE VERSUCHE.

Um das Isobebeerin auf antipyretische Eigenschaften zu untersuchen, wurde bei 3 Kaninchen nach dem von Krehl (1) angegebenen Verfahren durch Injektion von Colibacillen-Bouillonkultur Fieber erzeugt. Die Tiere wurden mit einem Kontrolltier zusammen in einem kleinen Käfig vor Wärmeverlusten geschützt gehalten und in bestimmten Zeitabständen ihre Rectaltemperatur festgestellt.

---

(1) Krehl, L. *Archiv f. experim. Pathol. und Pharm.* 35. S. 222.

	Versuch 38	Kontrolltiere		Versuch 39
2·10	Kaninchen Nr 10 2070 g	Kaninchen Nr 17 1695 g	Kaninchen Nr 27 1910 g	Kaninchen Nr 28 1840 g
8 U. 30 M.	39,6°	39,1°	38,9°	
8 „ 40 „	*Subcutane Injektion* von 5 *ccm Coli-Kultur*			
9 „ 30 „	40,0°	39,0°	38,7°	39,45°
10 „ 30 „	40,5°	39,0°	39,5°	39,4°
11 „ 30 „	40,8°	liegt schleff a. d. *Seite;* 12 *U. tot.*	40,0°	39,4°
11 „ 45 „		**Kaninchen Nr 32** 2880 g 39,6°		
11 „ 55 „				
12 „ 30 „	40,8° subcutane *Injektion 5 ccm* 1 °/₀ *Isobebeerin*		39,5°	Subcutane *Injektion 5 ccm Coli-Kultur*
1 „	40,25°			40,2°
1 „ 30 „	40,1°	39,5°	39,9°	
2 „ 45 „	40,15°	39,4°	39,9°	41,1°
3 „ 15 „				41,1° Subcutane *Injektion 1,8 ccm* 1 °/₀ *Isobebeerin*
3 „ 45 „	40,3°	39,3°	39,6°	40,7°
4 „ 30 „	40,2°		39,5°	40,7°
5 „ 30 „	40,5°	39,3°	39,4°	40,4°
6 „ 30 „	40,8°	39,6°		40,3°
7 „		39,6°	39,4°	
9 „ 30 „	40,8°	39,6°	39,5°	41,1°
3.-10				
9 U. 45 M.	39,8°		39,4°	40,4°

Wie aus den tabellarisch geordneten Versuchen zu ersehen ist, erfolgte nach den Injektionen ein vorübergehender Temperaturabfall; doch ist es wohl kaum angängig, hiernach dem Isobebeerin eine wesentliche antipyretische Wirkung zuzusprechen, da selbst eine den toxischen Dosen nahe gelegene Giftmenge nur einen geringen Temperaturabfall zur Folge hat.

DIURESE-VERSUCH

Um festzustellen, ob das Isobebeerin eine vermehrte Diurese bewirkt, wurden 2 Kaninchen 3 Tage lang vor Anfang des Versuches bei konstanter Kost gehalten, bestehend aus 150 g Wrucken (Beta vulgaris) und 50 g Hafer, die ihnen des Abends vorgesetzt wurde; diese Ernährung wurde auch während des Versuchs beibehalten.

Versuch 40.

1-10	**Kaninchen Nr. 22 ♀**	1-10	**Kaninchen Nr. 6 ♂**
9 U. 30 M	Katheterisieren, dann subcutane Injektion von 5 ccm 0,9 % NaCl-Lösung	9 U. 40 M.	Katheterisieren, dann subcutane Injektion von 5 ccm 1 % Isobebeerin
10 „ 30 „	katheterisiert 5,0 ccm Harn	10 „ 40 „	katheterisiert 2,5 ccm Harn
11 „ 30 „	„ 3,0 „ „	11 „ 40 „	„ 2,0 „ „
12 „ 30 „	„ 6,0 „ „	12 „ 40 „	„ 2,5 „ „
1 „ 30 „	„ 9,6 „ „	1 „ 40 „	„ 3,0 „ „
2 „ 30 „	„ 5,5 „ „	2 „ 40 „	9,5 „ „
3 „ 30 „	„ 6,0 „ „	3 „ 40 „	„ 12,5 „ „
4 „ 45 „	„ 6,0 „ „	4 „ 55 „	„ 22 5 „ „
5 „ 45 „	„ 10 5 „ „	5 „ 55 „	„ 13,5 „ „
6 „ 45 „	„ 8,0 „ „	6 „ 55 „	„ 6,5 „ „
2. 10	hat gut gefressen	2 10	hat schlecht gefressen: 50 g Wrucken übrig gelassen
9 U.	aufgefangener + katheterisierter Harn: 28 ccm subcutane Injektion von 5 ccm 1 % Isobebeerin	9 U. 10 M.	aufgefangener + katheterisierter Harn: 23 ccm subcutane Injektion von 5 ccm 0 9 % NaCl-Lösung
10 „	katheterisiert: 7,0 ccm Harn	10 „ 10 „	katheterisiert: 4,0 ccm Harn
11 „	„ 4,5 „ „	11 „ 10 „	„ 7,5 „ „
12 „	„ 4,5 „ „	12 „ 10 „	„ 3,0 „ „
1 „ 15 M.	„ 3,0 „ „	1 „ 25 „	„ 1,5 „ „
3 „	„ 5,0 „ „	3 „ 10 „	„ 4,5 „ „
4 „	„ 2.0 „ „	4 „ 10 „	„ 3,0 „ „
5 „ 15 „	„ 2.5 „ „	5 „ 25 „	„ 3,5 „ „
6 „ 15 „	„ 3,0 „ „	6 „ 25 „	„ 3,0 „ „
3.10	hat schlecht gefressen 30 g Wrucken übrig gelassen	3.10	hat gut gefressen
9 U.	aufgefangener + katheterisierter Harn: 16,0 ccm	9 U 10 M.	aufgefangener + katheterisierter Harn: 21,0 ccm

Am ersten Versuchstage wurde dem einen Tier Isobebeerinlösung, dem anderen die gleiche Menge 0,9 % Kochsalzlösung subcutan injiciert. Die Tiere wurden an diesem Tage alle 1 bis 2 Stunden katheterisiert und am folgenden Tage im Versuche vertauscht, so dass nunmehr das Kontrolltier mit Isobebeerin injiciert wurde. Aus der Tabelle des Versuchs 40 ist ersichtlich, dass sich kein Anhaltspunkt für eine diuretische Wirkung gewinnen lässt, da die ausgeschiedenen Harnmengen innerhalb der normalen Schwankungsbreite wechseln.

E. Versuche am Hund.

Versuch 41.

28.10. Brauner Hund. 9350 g.
Harn: Alb. — Sacch. —
10 Uhr 10 Min. injiciert subcutan 5,0 ccm 1 % Isobebeerin.
10 Uhr 25 Min. injiciert subcutan 10,0 ccm 1 % Isobebeerin.
12 Uhr 40 Min. injiciert subcutan 14,0 ccm 1 % Isobebeerin.
Es wurden also im ganzen 0,29 g Isobebeerin injiciert.
Es waren keine besonderen Erscheinungen an dem Hund zu beobachten.

29.10. 9300 g.
Harn: Alb. — Sacch. —

Versuch 42.

20.11. derselbe Hund 10.000 g.
10 Uhr 2 Min. injiciert subcutan *10 ccm 3* % Isobebeerin = 0,03 g Isobebeerin pro kg.
10 Uhr 40 Min. injiciert subcutan *20 ccm 3* % Isobebeerin = 0,06 g Isobebeerin pro kg.
11 Uhr 40 Min. injiciert subcutan *19 ccm 3* % Isobebeerin.
von 11 Uhr ab war eine Abnahme der Lebhaftigkeit des Hundes zu bemerken; doch hielt er sich dauernd auf den Beinen.

21.11. 9350 g Hund hat nicht gefressen; er ist nicht so lebhaft wie früher. Harn: Alb. — Sacch. —

22.11. 9350 g.
4 Uhr 30 Min. injiciert subcutan *20,0 ccm 3* % Isobebeerin.

23.11. 9300 g. Hund noch immer weniger lebhaft als früher.
Am Bauch des Tieres ist eine Anschwellung mit geringer Fluctuation zu bemerken von etwa 10 cm Durchmesser.
8 Uhr 30 Min. injiciert subcutan *28 ccm 3* % Isobebeerin = 0,084 g pro 1 kg.

24.11. 9550 g. Hund weniger lebhaft wie früher; die Anschwellung am Bauch ist wieder verschwunden.
Harn: Alb. — Sacch. —

25.11. 9000 g. Harn: Alb. — Sacch. —

26.11. 9250 g. Hund wieder so lebhaft wie früher.

27.11. 9450 g. Harn: Alb. — Sacch. —

Diese Versuche zeigen, dass der Hund dem Isobebeerin gegenüber widerstandsfähiger ist als das Kaninchen. Während beim Kaninchen schon eine subcutane Injektion von 0,03 g pro 1 kg Lähmungserscheinungen zur Folge hatte, wurden vom Hunde 0,084 g pro 1 kg (nahezu 1 g bei einem 10 kg schweren Hunde !) auf einmal subcutan injiciert ohne wesentliche Folgen vertragen. Bei der am Bauche beobachteten Anschwellung handelt es sich vielleicht um etwas ähnliches wie bei der von HILDEBRANDT (l. c.) beim Kaninchen nach Bebeerin beobachteten Oedembildung am Bauch.

BLUTDRUCKVERSUCH

Messung der Atmung mit der Gasuhr.

Versuch 43.

Hund 9500 g. — Isobebeerin intravenös

Zeit	Pulsfrequenz	in mm Hg Pulsdruck	Mittlerer Blutdruck	Atem-frequenz	Atem-volumen p. Min. in ccm.	Volumen d. einzeln. Atemzuges in ccm.	
4 U. 38 M. 20 S. — 38 M. 40 S	78	80	137	18	938	52	
4 „ 41 „					1111		
4 „ 42 „ — 42 „ 20 „	87	79	140	21	1200	57	
4 „ 45 „					1250		
4 „ 47 „					1250		
5 „ 5 „ — 5 „ 20 „	150	50	164	12	1034	86	5 U. 2 M. Vagotomie rechts
5 „ 8 „ 10 „ — 8 „ 20 „	150	50	166				
5 „ 8 „ 24 „ — 8 „ 32 „	45	ca. 100	80				5 U. 8 M. 24 S. — 8 M. 28 M. Vagusreizung 15 cm Rollenabstand.
5 „ 8 „ 50 „ — 9 „	156	66	171				5 U. 8 M. 50 S. — 8 M. 55 S. Vagusreizung 18 cm Rollenabstand.
5 „ 9 „ — 9 „ 4 „	90	90	146				5 U. 9 M. — 9 M. 3 S. Vagusreizung 17 cm Rollenabstand.
5 „ 9 „ 4 „ — 9 „ 14 „	150	60	185	12	1200	100	
5 „ 11 „ 25 „ — 11 „ 45 „	150	60	190				5 U. 11 M. 50 S. — 11 M. 55 S. *intravenöse Injektion von 1 ccm 3 %₀ Isobebeerin*
5 „ 12 „ 20 „ — 12 „ 40 „	156	60	178	12	1500	125	
5 „ 13 „ 20 „ — 13 „ 40 „	162	50	188	12	1429	119	5 U. 14 M. 30 S. — 14 M. 35 S. *intravenöse Injektion von 2 ccm 3 %₀ Isobebeerin*
5 „ 15 „ — 15 „ 20 „	159	50	184	12	1420	119	
5 „ 16 „ 30 „ — 16 „ 40 „	150	50	180	15	1429	95	5 U. 16 M. 30 S. 16 M. 35 S. Vagusreizung 17 cm Rollenabstand
5 „ 16 „ 50 „ — 16 „ 56 „	120	60	170				5 U. 16 M. 50 S. — 16 M. 54 S. Vagusr. 16 cm Rollenabst

Fortsetzung Versuch 43.

Zeit		Pulsfrequenz	in mm Hg		Atem-		Volumen d. einzeln. Atemzuges in ccm	
			Pulsdruck	Mittlerer Blutdruck	frequenz	volumen p. Min. in ccm		
5 „ 17 „	— 17 „ 10 „	156	40	190				
5 „ 18 „	— 18 „ 20 „	165	52	183	12			5 U 18 M. 40 S. — 18 M. 50 S. *intravenöse Injektion* von 5 *ccm* 3 % *Isobebeerin*
5 „ 18 „ 50 „	— 19 „ 10 „	141	35	215	12	1250	104	
5 „ 19 „ 30 „	— 19 „ 50 „	129	45	113	18	1579	88	
5 „ 20 „ 10 „	— 20 „ 30 „	117	45	79	12			
5 „ 21 „	— 21 „ 20 „	123	43	73	12	1154	96	
5 „ 22 „ 40 „	— 23 „	126	52	85				5 U 22 M. 40 S. — 22 M 50 S Vagusreizung 0 cm Rollenabstand
5 „ 24 „ 40 „	— 25 „	132	55	113	9	1429	159	
5 „ 25 „ 30 „	— 25 „ 50 „	132	60	125	9	1364	152	5 U 25 M. 30 S. — 25 M. 40 S. Vagusreizung 0 cm Rollenabstand
5 „ 26 „ 30 „					9	1364	152	
5 „ 28 „	— 28 M. 20 S.	141	56	112	9	1250	139	
5 „ 31 „ 30 „	— 31 „ 50 „	141	57	116	9	1250	139	5 U. 31 M. 30 S. — 31 M. 40 S. Vagusreizung 0 cm Rollenabstand
5 „ 35 „	— 35 „ 20 „	159	49	128	9	1250	139	
5 „ 36 „ 10 „	— 36 „ 20 „	159	45	154				5 U. 35 M. 30 S. — 36 M. 30 S. Erstickungsversuch durch Zuhalten der Ventile.
5 „ 39 „	— 39 „ 20 „	171	60	142	9	1500	167	
5 „ 40 „ 30 „					9	1875	208	
5 „ 41 „					9	1364	157	
5 „ 42 „ 30 „	— 42 „ 50 „	171	55	140	12	1364	114	
5 „ 43 „	— 43 „ 20 „	126	55	113	12	1364	114	5 U. 43 M. — 43 M 12 S. Vagusreizung 0 cm Rollenabstand
5 „ 43 „ 20 „	— 43 „ 26 „	170	50	140				
5 „ 45 „					9	1200	133	5 U. 46 M. 30 S — 46 M. 40 S. *intravenöse Injektion* von 5 *ccm* 3 % *Isobebeerin*
5 „ 47 „	— 47 „ 20 „	141	40	160				
5 „ 48 „ 30 „	— 48 „ 50 „	141	40	115	9	2000	222	
5 „ 50 „	— 50 „ 20 „	141	50	123	9	1765	196	
5 „ 51 „ 30 „	— 51 „ 50 „	141	52	112	12	1364	152	5 U. 53 M. — 53 M 15 S. *intravenöse Injektion* von 5 *ccm* 3 % *Isobebeerin*
5 „ 53 „ 30 „	— 53 „ 40 „	120	29	124	12	1154	96	
5 „ 54 „ 30 „	— 54 „ 40 „	110	39	104	9	1429	159	
5 „ 55 „ 15 „	— 55 „ 25 „	114	43	93	12	1429	119	
5 „ 57 „	— 57 „ 10 „	114	44	84	12			
5 „ 58 „ 30 „	— 58 „ 40 „	114	44	84	12	1579	132	

Die Versuchsanordnung war dieselbe, wie sie bei den Kaninchenversuchen angegeben ist. Vor dem Versuche wurde dem Hund 0,04 g Morphin. hydrochlor. subcutan injiciert.

Der Versuch zeigt folgendes: Nach den Injektionen kleinerer Giftmengen Zunahme des Atemvolumens mit Vertiefung des einzelnen Atemzuges trotz der vorangegangenen Morphininjektion und keine wesentliche Aenderung von Blutdruck und Pulsfrequenz. Nach grösseren intravenösen Gaben Abfall von Pulsfrequenz, Blutdruck und Pulsdruck, Lähmung des Nervus vagus, die aber mit zunehmender Erholung wieder verschwindet. Vorübergehende Lähmung des vasomotorischen Zentrums. Ob die den Injektionen folgende Vertiefung der Atmung ein Symptom der Giftwirkung ist, muss dahingestellt bleiben; jedenfalls ist festzustellen, dass relativ die gleichen Dosen, die beim Kaninchen eine Lähmung der Atmung bedingen, beim Hunde eher eine Erregung derselben zur Folge haben.

II. Isobebeerinjodmethylat.

Das Isobebeerinjodmethylat ist ein gelbbräunliches Pulver, das vor Herstellung der Lösung bei 105° getrocknet wurde. Es lässt sich eine 0,5 % wässerige Lösung herstellen; zu 1 % löst es sich nur in warmen Wasser. Chemisch unterscheidet es sich von dem Isobebeerin dadurch, dass es durch Anlagerung der CH_3 J-Gruppe in eine quartäre Base umgewandelt wurde.

A. VERSUCHE AN FISCHEN.

	Versuch 44.	Versuch 45.	Versuch 46.	Versuch 47.
Zeit nach Beginn des Versuchs		2 Fische in Giftlösung		
	1 : 10000	1 : 5000	1 : 2500	1 : 1667
1/2 Stunde	alle Fische speien von Zeit zu Zeit schleimartige Massen aus; dies ist in den stärkeren Lösungen häufiger zu beobachten als in den schwächeren			
1 Stunde		Bewegungen etwas schwerfällig und träge		
2 1/2 Stunden		Ein Fisch zuweilen spontan in Seitenlage; bei Berühren richtet er sich jedoch wieder auf		
17 Stunden	die Fische sind ebenso lebhaft wie die Kontrolltiere		die Fische sind sehr träge in ihren Bewegungen und in ihrem Verhalten auf Reize. In frisches Wasser gesetzt erholen sie sich im Lauf einiger Tage, während deren die starke Absonderung schleimartiger Massen noch anhält.	der eine Fisch ist dauernd in Seitenlage; der andere lässt sich für einige Sekunden in Seitenlage bringen. Beide reagieren nur sehr schwach bei Berühren mit dem Glasstab Die Atmung ist verlangsamt.
	In allen 4 Schalen findet sich eine Menge grauer Flocken, auch sind die Schuppen zum Teil mit einem grauen Häutchen überzogen; beides ist in den höheren Konzentrationen stärker als in den niederen.			
3 Tagen				beide Fische tot

Die Versuche wurden in derselben Weise an Carassius vulgaris wie mit dem Isobebeerin angestellt mit dem Unterschied, dass hier noch eine stärkere Giftlösung 1 : 1667 verwandt wurde.

Es ist auch hier eine lähmende Wirkung zu beobachten, die aber schwächer ist als beim Isobebeerin, da die Tiere in der Lösung 1 : 2500 nicht zu Grunde gehen und in der Konzentration 1 : 1667 erst nach 3 Tagen. Ferner besteht wie beim Isobebeerin eine vermehrte Absonderung der Schleimhäute und der äusseren Haut, für die sich beim Warmblüter weder beim Isobebeerin noch bei diesem Präparat eine Analogie ergibt.

B. Versuche an Fröschen.

	Versuch 48.	Versuch 49.	Versuch 50.	Versuch 51.	Versuch 52.
Frosch Nr	1. Rana fusca	2. R. fusca	3. R. fusca	4. R esculenta	5. R. esculenta
Gewicht	22 g	23 g	18 g	37 g	42 g
Injektion pro 10 g Frosch	0,001 g Isobebeerin-jodmethylat	0,002 g	0,004 g	0,006 g	0,008 g
Injektion von	0,22 ccm 1 °/₀ Lösung	0,46 ccm	0,72 ccm	2,2 ccm	3,3 ccm
nach 5 bis 7 Minuten			schlaffe Haltung		
nach 10 Minuten			vollständige Lähmung		
nach Freilegung der Nn. ischiadici	35 M. nach Injektion Reizung vom Nerven aus: keine Zuckung, Muskel direkt gut erregbar.	30 M. nach Injektion Reizung vom Nerven aus keine Zuckung. Muskel direkt gut erregbar.	60 M. nach Injektion Reizung vom Nerven aus: nur mit stärkstem Strom Zuckung; bei direkter Reizung schon bei schwächerem Strom Zuckung.	45 M. nach Injektion Reizung vom Nerven aus: keine Zuckung Muskel direkt gut erregbar.	35 M nach Injektion bei stärkstem Strom vom Nerven aus schwache Zuckung; bei direkter Reizung schon bei schwächerem Strom Zuckung.
nach 17 Stunden			das freigelegte Herz schlägt noch gut		Herzstillstand in Diastole

B. Versuche an Fröschen.

Es trat bei den Fröschen eine vollständige Lähmung ein, die sich als eine periphere erwies. Die Wirkung ist eine stärkere als beim Isobebeerin, da das Iodmethylat schon in solchen Dosen die Frösche vollständig lähmt, die beim Isobebeerin unwirksam waren.

Versuch 53.

11.9. Frosch 6. R. esculenta. 30 g.
Nervenmuskelpräparat von beiden Schenkeln.
11 Uhr *Präparat I.* Eintauchen des Nerven in seiner Mitte in eine Lösung: 5 ccm 0,6 % Kochsalzlösung.
1 ccm 1 % Isobebeerinjodmethylat.
12 Uhr Erregbarkeit des Muskels vom Ende des Nerven aus ebenso gut wie 11 Uhr.
11 Uhr *Präparat II.* Eintauchen des Muskels ohne den Nerven in die gleiche Lösung wie Präp. I.
12 Uhr direkte Erregbarkeit des Muskels die gleiche wie 11 Uhr.

Versuch 54.

11.9. Frosch 7. R. esculenta. 50 g.
Schützen des linken Beines durch Unterbindung der Schenkelarterie u. des gesamten Beines mit Ausschluss des Nerven.
6 Uhr 6 Min. Injektion von 4,0 ccm 1 % Isobebeerinjodmethylat in den Kehllymphsack.
6 Uhr 11 Min. vollständige Lähmung bis auf das linke Bein, mit dem der Frosch noch auf Reize Abwehrbewegungen macht.
6 Uhr 20 Min. Nach Freilegung der Nervi ischiadici:
links ist die Erregbarkeit des Muskels sowohl vom Nerven aus wie bei direkter Reizung mit schwachen Strömen gut.
rechts ist die Erregbarkeit des Muskels bei direkter Reizung ebenfalls gut, vom Nerven aus jedoch bei stärkstem Strom unmöglich.

Nach diesen Versuchen besteht die Wirkung des Giftes in einer curareartigen Lähmung, die bisher wohl allgemein für eine Lähmung der Endapparate der motorischen Nerven im Muskel gehalten wird.

Versuch 55.

Froschherz suspendiert (nach Engelmann) rana fusca 15 g.

Zeit	Frequenz i Min.	Höhe der Systole	Höhe der Diastole	Schlaghöhe	
12 U. 20 M. — 20 M. 20 S.	45	48	26	22	
12 „ 24 „ — 24 „ 20 „	42	46	26	20	
12 „ 27 „ — 27 „ 20 „	45	45	25	20	12 U. 28 M. 20 S. - 28 M. 50 S. *Injektion von 0,5 ccm.* 1 %. Isobebeerinjodmethylat (i. d. Lymphsack d. r.) Oberschenkels.
12 „ 29 „ 40 S. — 30 .	42	45	23	22	
12 „ 36 „ — 36 „ 20 „	39	43	18	25	
12 „ 38 „ — 38 „ 20 „	39	42	17	25	
12 „ 41 „ — 41 „ 20 „	39	40	16	24	
12 „ 46 „ — 46 „ 20 „	36	41	16	25	
12 „ 51 „ — 51 „ 20 „	39	40	15	25	
1 „ 7 „ — 7 „ 20 „	36	40	14	26	

Versuch 56.

Froschherz isoliert (nach Straub) rana esculenta 25 g.

Zeit	Frequenz p. Min.	Höhe der Systole	Höhe der Diastole	Schlaghöhe	
6 U. 12 M. — 12 M 20 S.	48	37	24	13	
6 „ 22 „ — 22 „ 40 „	48	40	26	14	6 U. 22 M. 40 S. Absaugen der Ringerlösung und Auffüllen 1 ccm Isobebeerinjodmethylat 1 : 5000 Ringerlösung
6 „ 26 „ — 26 „ 20 „	48	41	28	13	
6 „ 30 „ — 30 „ 20 „	48	40	27	13	
6 „ 37 „ — 37 „ 20 „	48	38	27	11	
6 „ 42 „ — 42 „ 20 „	48	35	27	8	6 U 43 M. Absaugen; Auffüllen mit Ringerlösung
6 „ 47 „ — 47 „ 20 „	48	36	24	12	
6 „ 52 „ — 52 „ 20 „	45	35	25	10	
6 „ 57 „ — 57 „ 20 „	45	36	27	9	

Zeit	Frequenz p. Min.	Höhe der Systole	Höhe der Diastole	Schlaghöhe	
7 U 2 M. — 2 M. 20 S.	45	35	27	8	
7 „ 22 „ — 22 „ 20 „	45	33	27	6	7 U. 20 M. Absaugen, Auffüllen frischer Ringerlösung
7 „ 32 „ — 32 „ 20 „	45	33	26	7	
7 „ 38 „ — 38 „ 20 „	45	31	26	5	7 U 39 M Absaugen; Auffüllen 1 ccm Isobebeerinjodmethylat 1 : 2500 Ringerlösung
7 „ 43 „ — 43 „ 20 „	45	36	27	9	
7 „ 46 „ — 46 „ 20 „	42	33	25	8	
7 „ 50 „ — 50 „ 20 „	42	33	26	7	
7 „ 53 „ — 53 „ 20 „	42	33	27	6	
7 „ 57 „ — 57 „ 20 „	42	33	27	6	
8 „ — 8 „ 20 „	42	32	27	5	8 U. 10 S. Absaugen; Auffüllen mit Ringerlösung
8 „ 3 „ — 3 „ 20 „	42	31	26	5	
8 „ 7 „ — 7 „ 20 „	42	33	26,5	6,5	

Die Versuche am nach ENGELMANN suspendierten Herzen und am STRAUB'schen Ventrikelpräparat zeigen, dass dem Isobebeerinjodmethylat nur eine sehr geringe Herzwirkung zukommt, die ähnlich wie beim Isobebeerin in einer Abnahme der systolischen Kontraktion des Herzens besteht.

C. VERSUCHE AM KANINCHEN.

1. *Wirkung auf das allgemeine Verhalten.*

Versuch 57.

18.9. Kaninchen 60. 1770 g.
11 Uhr 10 Min. injiziert subkutan 0,49 ccm 1 % Isob. J. Meth. = *0,005 g pro 1 kg.*
11 Uhr 30 Min. normales Verhalten. Keine Abnahme der Atemfrequenz.
1 Uhr 30 Min. ebenso.

Versuch 58.

18.9. Kaninchen 27. 1950 g Atemfrequenz: 105. Kniereflex gut auszulösen.
Herzfrequenz: 250.

10 Uhr 7 Min. injiziert subkutan 2,0 ccm 1 % Isob. J. Meth.
= *0,01 g pro 1 kg.*
10 Uhr 15 Min. Atmungsfrequenz: 105.
Herzfrequenz: 250; etwas dyspnoisch.
10 Uhr 40 Min. das Tier legt sich auf die Vorderbeine.
Atmungsfrequenz 150. Pulsfr. ungefähr 260.
Patellarreflex *nicht* auszulösen.
Kornealreflex abgeschwächt.
Man kann die Hinterbeine strecken, ohne dass sie angezogen werden. Das Tier lässt sich aber noch nicht auf die Seite legen.
10 Uhr 50 Min. Atmungsfr. 120.
11 Uhr 00 Min. auf die Seite gelegt, richtet sich das Tier nur mit Mühe auf.
11 Uhr 02 Min. es bleibt auf der Seite liegen.
11 Uhr 05 Min. Atmungsfr. 120; Puls: 240.
Kornealreflex schwach vorhanden.
11 Uhr 15 Min. es lässt den Kopf auf die Seite sinken.
11 Uhr 23 Min. Patellarreflex *schwach vorhanden.*
11 Uhr 25 Min. Kaninchen richtet sich aus der Seitenlage auf, liegt aber noch schlaff auf den Beinen und bewegt zuweilen die Beine krampfartig.
11 Uhr 27 Min. Atmungsfr.: 112. Kornealreflex schwach.
11 Uhr 37 Min. zuweilen krampfartige Zuckungen in den Hinterbeinen, die immer stärker werden.
12 Uhr bis 12 Uhr 30 Min. auf äussere Reize (Zwicken oder auf den Tisch schlagen), aber auch spontan treten Krämpfe auf: es sind dabei Knie-, Ellenbogen- und Zehengelenke gestreckt. Hüft- und Schultergelenk, Hals und Rücken stark gebeugt. Nach mehreren Reizen und nachfolgenden Krämpfen sinkt das Tier erschöpft auf die Seite.
12 Uhr 40 Min. das Tier richtet sich spontan wieder auf.
Kornealreflex normal auszulösen.
1 Uhr es besteht noch Andeutung von schnell vorübergehenden Krämpfen; im übrigen hat sich das Tier gut erholt. — Harn abgepresst. Alb. — Sacch. schwach positiv (Worm-Müller).
1 Uhr 30 Min. geringe Andeutung von Krämpfen besteht noch.
3 Uhr das Tier ist vollständig wieder erholt.

Versuch 59.

18.9. Kaninchen 57. 1820 g.
Atmungsfrequenz: 117. Knie- und Kornealreflex gut auslösbar.
Herzfrequenz: 250.
10 Uhr 35 Min. injiciert subcutan 5,5 ccm 1 % Isob. J. Meth
= *0,03 g pro kg.*
10 Uhr 52 Min. das Tier wird schlaff, lässt den Kopf sinken und streckt die Beine von sich. Kornealreflex gut, Kniereflex nicht auszulösen.
10 Uhr 55 Min. Atmungsfr.: 68.
10 Uhr 59 Min. das Tier lässt sich auf die Seite und auf den Rücken legen.
11 Uhr 05 Min. Atmungsfr.: 50.
Herzfr.: 180. Kornealreflex erloschen.
11 Uhr 11 Min. Atmung sehr schwach: 30.
11 Uhr 30 Min. Atmung sehr schwach: 28.

11 Uhr 40 Min. zuweilen noch ein Atemzug.
Freilegung des Nervus ischiadicus auf der rechten Seite. Bei stärkstem Strom ist vom Nerven aus nur ganz schwache Zuckung zu erreichten, bei schwächerem Strom Muskel direkt gut erregbar.
11 Uhr 50 Min. vom Nerven aus keine Zuckung mehr zu bewirken.
12 Uhr das Tier ist tot.

Versuch 60

13.9. Kaninchen 3. 2400 g. Pulsfrequenz 240.
12 Uhr 27 Min. injiziert intravenös 2,0 ccm 1 % Isobebeerinjodmethylat; gleich darauf treten Krämpfe ein.
12 Uhr 28 Min. 30 S. Atmungsstillstand, Seitenlage.
12 Uhr 29 Min. Pulsfrequenz: 120.
12 Uhr 31 Min. tot.

Nach diesen Versuchen besteht auch beim Kaninchen die Wirkung des Giftes in einer peripheren motorischen Lähmung. Nach einer nicht tödlichen Gabe kommt es während der Erholung zu einer Reflexübererregbarkeit des Nervensystems, die sogar in reflektorisch bedingte Krämpfe übergehen kann.

2. *Blutdruckversuche.*

Die Methode ist die gleiche wie in den Versuchen mit Isobebeerin. In einigen Versuchen wurde die Erregbarkeit des vasomotorischen Centrums durch elektrische Reizung des zentralen Stumpfes des durchschnittenen Nervus ischiadicus geprüft.

Versuch 61.

Kaninchen Nr. 7. 2335 g. Isobebeerinjodmethylat intravenös.

Zeit	Pulsfrequenz	in mm Hg Pulsdruck	in mm Hg Mittlerer Blutdruck	Atem- Frequenz	Atem- Grösse	Tracheotomie, graphische Registrierung der Atmung
4 U. 56 M 40 S. — 57 M	231	33	108	48	16	
5 „ 12 „ 5 „ — 12 „ 25 M	237	39	108	54	24	12 U. 12 M. 48 S. — 12 M. 53 S. *intravenöse Injektion von 0,05 ccm 1 % Isobebeerinjodmethylat*
5 „ 13 „ 5 „ — 13 „ 25 „	144	32	122	36	20	
5 „ 14 „ 45 „ — 15 „ 5 „	150	30	123	27	14	
5 „ 15 „ 35 „ — 15 „ 55 „	261	40	99			5 U. 15 M. 25 S. — 16 M. 32 S. künstliche Atmung
5 „ 16 „ 52 „ — 17 „ 12 „	78	35	122			
5 „ 17 „ 46 „ — 18 „ 6 „	261	40	102			5 U. 17 M. 26 S. — 18 M. 21 S. künstliche Atmung
5 „ 19 „ 10 „ — 19 „ 30 „	54	40	115			5 U 19 M das Tier atmet noch ganz schwach spontan
5 „ 20 „ 5 „ — 20 „ 25 „	255	35	112			ab 5 U. 20 M. danesud künstliche Atmung
5 „ 23 „ — 23 „ 20 „	243	35	100			5 U. 22 M 17 S. — 22 M. 23 S. *intravenöse Injektion von 0,5 ccm 1 % Isobebeerinjodmethylat*
5 „ 25 „ — 25 „ 20 „	237	30	117			Kornealreflex nur noch sehr schwach
5 „ 27 „ 15 „ — 27 „ 35 „	234	30	108			5 U. 27 M. 35 S — 27 M. 40 S. *intravenöse Injektion von 1,0 ccm 1 % Isobebeerinjodmethylat*
5 „ 29 „ 20 „ — 29 „ 40 „	222	30	104			
5 „ 33 „ 20 „ — 33 „ 40 „	219	30	109			Kornealreflex erloschen
5 „ 37 „ 20 „ — 37 „ 40 „	231	30	118			Reizen durch Schlagen 5 U 27 M. 20 S.
5 „ 37 „ 40 „ — 38 „	237	30	107			
5 „ 38 „ — 38 „ 20 „	225	30	120			Reizen dursch Schlagen 5 U. 38 M. 5 S.
5 „ 39 „ 5 „ — 39 „ 25 „	57	40	134			5 U. 38 M. 38 S — 40 M. 35 S. Unterbrechung der künstlichen Atmung
5 „ 40 „ 40 „ — 41 „	234	35	109			
5 „ 44 „ — 44 „ 20 „	225	30	118			5 U. 44 M. 18 S. — 44 M. 25 S. *intravenöse Injektion von 2,0 ccm 1 % Isob. jodmeth.*
5 „ 44 „ 43 „ — 45 „ 3 „	216	33	102			
5 „ 47 „ 5 „ — 47 „ 25 „	210	25	112			5 U. 47 M. — 48 M. 16 M. Unterbrechung der künstlichen Atmung
5 „ 47 „ 35 „ — 47 „ 55 „	186	25	82			
5 „ 47 „ 55 „ — 48 „ 15 „	162	35	55			
5 „ 48 „ 35 „ — 48 „ 55 „	237	30	96			
5 „ 52 „ — 52 „ 20 „	225	25	122			5 U. 52 M. 32 S. — 52 M. 38 S. *intravenöse Injektion von 2 ccm 1 % Isob. jodmeth.*
5 „ 53 „ 20 „ — 53 „ 40 „	231	25	102			

Zeit	Pulsfrequenz	in mm. Hg Pulsdruck	Mittlerer Blutdruck	Atem- Frequenz	Grösse	Tracheotomie, graphische Registrierung der Atmung
5 U 58 M. 2 S. — 58 M 22 S.	225	25	106			
5 „ 59 „ 5 „ — 59 „ 25 „	225	25	112			5 U. 59 M. 5 S. Reizung durch Schlagen.
5 „ 59 „ 58 „ — 6 U. 18 „	210	25	99			5 U 59 M. 33 S — 59 M. 43 S *intravenöse Injektion von 5.0 ccm 1 °/o Isob. jodmeth.*
6 „ 1 „ 18 „ — 1 M 38 „	207	25	58			
6 „ 5 „ 3 „ — 5 „ 23 „	207	27	73			6 U. 5 M. — 5 M. 24 S. Unterbrechung der künstlichen Atmung
6 „ 5 „ 26 „ — 5 „ 46 „	215	35	52			
6 „ 7 „ — 7 „ 10 „	210	23	87			
6 „ 8 „ 20 „ — 8 „ 40 „	219	23	95			
6 „ 10 „ 10 „ — 10 „ 30 „	216	22	100			
6 „ 12 „ 10 „ — 12 „ 30 „	213	23	99			6 U. 12 M. 10 S. Vagusreizung 10 cm Rollenabstand
6 „ 14 „ — 14 „ 20 „	213	20	107			6 U. 14 M 10 S. Vagusreizung 0 cm Rollenabstand
6 „ 15 „ 10 „ — 15 „ 30 „	198	20	118			6 U. 15 M 10 S Ausschaltung der künstlichen Atmung
6 „ 15 „ 50 „ — 16 „ 10 „	195	25	89			
6 „ 16 „ 50 „ — 17 „ 10 „	150	25	46			
6 „ 18 „ 10 „ — 18 „ 30 „	126	25	33			
6 „ 19 „ 10 „ — 19 „ 30 „	126	20	23			
6 „ 20 „ 10 „ — 20 „ 30 „	105	20	12			
6 „ 21 „ 10 „ — 21 „ 30 „	96	7	2			

Der mit dem Katheter entnommene Urien reduziert schwach Fehling'sche Lösung

Versuch 62

Kaninchen Nr. 13. 2450 g. Isobebeerinjodmethylat intravenös

Zeit	Pulsfrequenz	in mm. Hg Pulsdruck	in mm. Hg Mittlerer Blutdruck	Tracheotomie
12 U. 25 M. — 25 M 20 S.	267	40	135	
12 „ 29 „ — 29 „ 20 „	264	40	130	
12 „ 29 „ 10 S. — 29 „ 14 „	165	60	120	12 U. 29 M. 10 S. — 29 M. 12 S. Vagusreizung 15 cm. Rollenabstand.
12 „ 29 „ 20 „ — 29 „ 24 „	285	48	134	
12 „ 33 „ — 33 „ 10 „	264	45	138	12 U 33 M 15 S. — 33 M. 35 S. *intravenöse Injektion* von *1,4 ccm 0,5 % Isobebeerinjodmethylat*
12 „ 33 „ 50 „ — 34 „	252	20	160	
12 „ 36 „ 30 „ — 36 „ 50 „	264	45	130	von 12 U 34 M 20 S ab künstliche Atmung.
12 „ 40 „ — 40 „ 10 „	252	45	150	12 U. 39 M Kornealreflex sehr schwach.
12 „ 44 „ — 44 „ 4 „	256	40	160	12 U. 44 M. — 44 M. 4 S. Vagusreizung 5,0 cm. Rollenabstand.
12 „ 44 „ 10 „ — 44 „ 14 „	180	45	160	12 U. 44 M. 10 S — 44 M. 14 S. Vagusreizung 0.0 cm Rollenabstand.
12 „ 44 „ 20 „ — 44 „ 24 „	256	40	160	
12 „ 50 „ — 50 „ 20 „	258	40	150	
12 „ 54 „ — 54 „ 10 „	264	40	150	12 U. 54 M. 10 S Ischiadicusreizung 20 cm. Rollenabstand
12 „ 54 „ 10 „ — 54 „ 20 „	252	30	170	
12 „ 54 „ 20 „ — 54 „ 30 „	255	40	150	
12 „ 54 „ 40 „ — 54 „ 55 „	258	23	185	12 U 54 M. 40 S — 55 M. Unterbrechung der künstlichen Atmung das Tier atmet noch schwach; Kornealreflex noch schwach vorhanden.
1 „ — 1 U. 4 S.	280	30	150	
1 „ 10 „ — 1 „ 14 „	195	40	140	

Versuch 63.

Kaninchen Nr. 42 1860 g. Isobebeerinjodmethylat subkutan

Zeit	Pulsfrequenz	in mm. Hg Pulsdruck	in mm. Hg Mittlerer Blutdruck	Atem-Frequenz	Atem-Grösse	Tracheotomie, graphische Registrierung der Atmung
6 U. 21 M. 20 S. — 21 M 40 S.	231	36	111	48	23	
6 " 21 " 50 " — 21 " 54 "	165	33	102			6 U. 21 M. 50 — 21 M. 54 S. Vagusreizung 20 cm Rollenabstand
6 " 22 " — 22 " 4 "	230	32	110			
6 " 24 " — 24 " 20 "	240	34	112	54	33	
6 " 24 " 24 "		39	120			6 U. 24 M. 24 S. — 6 U. 24 M. 34 S. Ischiadicusreizung 30 cm Rollenabstand
6 " 24 " 28 "		30	109			
6 " 24 " 34 "		35	118			
6 " 24 " 40 " — 25 "	228	34	109	57	27	6 U. 28 M. 30 S. — 29 M. *subkutane Injektion von 11,2 ccm 0,5 % Isobebeerinjodmethylat*
6 " 29 " — 29 " 40 "	234	33	109	60	33	
6 " 34 " — 34 " 20 "	216	31	114	54	24	
6 " 40 " — 40 " 20 "	213	36	112	51	23	
6 " 45 " 50 " — 46 " 10 "	237	26	130	39	15	6 U. 45 M. 50 S. Vagusreizung 0 cm Rollenabstand
6 " 50 " — 50 " 20 "	225	24	132	18	8	
6 " 51 " 20 " — 51 " 40 "	171	30	95	15	8	
6 " 53 " — 53 " 20 "	150	30	85	21	6	
6 " 54 " 20 " — 54 " 40 "	117	45	68			von 6 U. 54 M. 20 S. ab künstliche Atmung
6 " 55 " 20 " — 55 " 40 "	207	25	104			
6 " 59 " — 59 " 20 "	201	25	115			Kornealreflex erloschen
7 " 2 " 10 " — 2 " 30 "	210	17	103			
7 " 2 " 30 " — 2 " 40 "	186	20	100			7 U. 2 M. 30 S. — 2 M. 35 S. Vagusreizung 0 cm Rollenabstand
7 " 2 " 40 " — 2 " 50 "	216	15	110			
7 " 4 " — 4 " 10 "	207	20	100			
7 " 4 " 20 " — 4 " 30 "	198	20	110			
7 " 4 " 50 " — 5 "	204	18	107			
7 " 11 " — 11 " 20 "	210	18	102			7 U. 11 M. 20 S. — 12 M. 40 S. Unterbrechung der künstlichen Atmung
7 " 12 " 20 " — 12 " 40 "	183	16	73			
7 " 12 " 54 " — 13 " 14 "	90					

Zeit	Pulsfrequenz	in mm. Hg Pulsdruck	Mittlerer Blutdruck	Atem- Frequenz	Grösse	Tracheotomie, graphische Registrierung der Atmung
7 U. 13 M.		28	40			
7 „ 13 „ 4 S.		25	40			
7 „ 13 „ 45 „ — 14 „ 5 „	135	35	47			
7 „ 16 „ — 16 „ 20 „	186	20	95			
7 „ 17 „ 25 „ — 17 „ 29 „	180	20	100			7 U 17 M. 25 S. — 17 M. 29 S Vagusreizung o cm Rollenabstand
7 „ 17 „ 33 „ — 17 „ 37 „	180	20	100			

Versuch 64.

Kaninchen Nr. 15. 1950 g Isobebeerinjodmethylat subkutan und intravenös.

Zeit	Pulsfrequenz	in mm. Hg Pulsdruck	Mittlerer Blutdruck	Atem- Frequenz	Grösse	Tracheotomie, graphische Registrierung der Atmung
4 U. 54 M. — 54 M. 20 S.	222	27	99	66	26	
4 „ 54 „ 30 S. — 54 „ 34 „	120	40	60			4 U. 54 M. 30 S. Vagusreizung 15 cm. Rollenabstand.
4 „ 54 „ 38 „ — 54 „ 42 „	220	27	88			
4 „ 54 „ 50 „ — 54 „ 54 „	165	36	82			4 U. 54 M 50 S Vagusreizung 17,5 cm. Rollenabstand.
4 „ 55 „ — 55 „ 20 „	207	26	93	60	23	
4 „ 56 „ 30 „		25	90			
4 „ 56 „ 35 „		25	100			4 U. 56 M 33 S. Ischiadicusreizung 30 cm. Rollenabstand.
4 „ 56 „ 39 „		25	95			
4 „ 56 „ 43 „		25	105			4 U. 56 M. 41 S. Ischiadicusreizung 30 cm. Rollenabstand
4 „ 56 „ 47 „		25	95			4 U. 57 M. 30 S. — 58 M. 10 S. *subkutane Injection von 11,7 ccm. 0,5 % Isobebeerinjodmethylat.*
5 „ 5 „ — 5 „ 20 „	204	26	101	75	27	
5 „ 10 „ — 10 „ 20 „	201	27	107	78	28	
5 „ 17 „ — 17 „ 20 „	183	25	107	66	19	5 U. 17 M. 38 S. — 17 M. 42 S. *intrav. Inj. von 0,8 ccm. 0.5 % Isob jodmeth.*
5 „ 18 „ 10 „ — 18 „ 30 „	159	28	119			von 5 U. 18 M. 50 S. künstliche Atmung.
5 „ 19 „ 10 „ — 19 „ 30 „	210	25	117			Kornealreflex erloschen.

Zeit	Pulsfrequenz	in mm. Hg Pulsdruck	Mittlerer Blutdruck	Atem- Frequenz	Grösse	Tracheotomie, graphische Registrierung der Atmung
5 U 24 M. — 24 M 20 S.	204	23	111			
5 „ 31 „ 25 S. — 31 „ 29 „	195	20	105			
5 „ 31 „ 32 . — 31 „ 36 „	165	10	94			5 U. 31 M. 32 S. Vagusreizung 5 cm Rollenabstand
5 „ 31 „ 38 „ — 31 „ 42 „	195	20	105			
5 „ 38 „ 5 „ — 38 „ 25 „	204	20	108			
5 „ 38 „ 31 „		22	130			5 U. 38 M 27 S. Ischiadicusreizung 30 cm Rollenabstand
5 „ 38 „ 37 „		20	108			
5 „ 52 „ — 52 „ 20 „	204	20	108			
6 „ 5 „ — 5 „ 20 „	204	20	108			
6 „ 15 „ — 15 „ 20 „	201	20	108			
6 „ 16 „ 50 „ — 16 „ 54 „	201	21	106			6 U. 16 M 50 S. Vagusreizung 0 cm Rollenabstand
6 „ 22 „ — 22 „ 20 „	198	16	106			
6 „ 22 „ 24 „		16	106			6 U. 22 M. 22 S. Ischiadicusreizung 30 cm Rollenabstand
6 „ 22 „ 40 „		16	100			
6 „ 22 „ 44 „		25	133			6 U. 22 M. 42 S. Ischiadicusreizung 15 cm Rollenabstand
6 „ 23 „ 14 „ — 23 „ 34 „	204	16	103			
6 „ 27 „ 20 „ — 27 „ 40 „	144	28	124			6 U. 27 M. Ausschaltung der künstlichen Atmung
6 „ 28 „ 20 „ — 28 „ 40 „	96	38	60			
6 „ 30 „ — 30 „ 20 „	45	38	40			
6 „ 32 „ 20 „ — 32 „ 40 „	66	26	25			

In diesen Versuchen konnten die Kaninchen nach vollständiger Lähmung durch künstliche Atmung am Leben erhalten werden. Kleinere Gaben, die gerade zur vollständigen Lähmung des Tieres führten, liessen die Zirkulation intakt bei geringer Herabsetzung der Vaguserregbarkeit; erst bedeutend grössere Gaben hatten eine Lähmung des Nervus vagus und des vasomotorischen Zentrums zur Folge.

III. — Methylisobebeerinjodmethylat und Aethylisobebeerinjodäthylat.

In diesen beiden Präparaten ist ebenso wie beim Iodmethylat des Isobebeerin an das N-Atom eine CH_3I-bezw. C_2H_5I-Cruppe angelagert, ausserdem ist der Wasserstoff vom phenolischen Hydroxyl des Isobebeerin durch die Methyl-bezw. Aethylgruppe ersetzt. Beide Präparate sind in Wasser schlechter löslich als das Isobebeerinjodmethylat.

Versuche an Fröschen.

Die Versuche zeigen, dass beide Präparate beim Frosch eine periphere curareartige Lähmung hervorrufen.

		Versuch 65	Versuch 66	Versuch 67	Versuch 68	Versuch 69	Versuch 70	Versuch 71	Versuch 72	Versuch 73	Versuch 74
Frosch Nr.		1 R fusca	2 R esculenta	3. R. fusca	4. R fusca	5. R. fusca	6 R esculenta	7 R fusca	8. R fusca	9. R. esculenta	10 R. fusca
Gewicht		15 g	25 g	20 g	19 g	18 g	25 g	19 g	15 g	30 g	18 g
Injektion von		Methylisobebeerinjodmethylat					Aethylisobebeerinjodäthylat				
in 1⁰/₀ Lösung pro 10 g Frosch		0,001 g	0,002 g	0,003 g	0,004 g	0,005 g	0,001 g	0,002 g	0,003 g	0,004 g	0,005 g
Zeit der Injektion		5 U. 55 M.	5 U. 55 M.	5 U. 55 M.	5 U. 58 M.	5 U. 58 M.	6 U. 5 M.	6 U. 5 M.	6 U. 7 M.	6 U. 7 M.	6 U. 8 M.
Schlaffe Haltung		5 „ 59 „	6 „ 3 „	5 „ 59 „	6 „	6 „	6 „ 9 „	6 „ 9 „		6 „ 11 „	
vollkommene Lähmung		6 „	6 „ 6 „	6 „	6 „ 2 „	6 „ 3 „	6 „ 10 „	6 „ 10 „	6 „ 10 „	6 „ 12 „	6 „ 12 „
Nach Freilegung der Nn. ischiadici	Reizung vom Nerven aus	6 „ 25 „ Zuckung nur bei stärkstem Strom	6 „ 30 „ keine Zuckung		6 „ 40 „ keine Zuckung	6 „ 50 „ keine Zuckung	6 „ 20 „ keine Zuckung	6 „ 25 „ Zuckung nur bei stärkstem Strom		7 „ keine Zuckung	6 „ 15 „ keine Zuckung
	Reizung d. Muskels mit schwächern Strom	Zuckung	Zuckung		Zuckung	Zuckung	Zuckung	Zuckung		Zuckung	Zuckung
Herz freigelegt		schlägt gut noch nach 16 Stunden				nach 16 St schlägt gut	nach 1 1/2 St. schlägt gut		nach 16 St. schlägt gut	nach 16 St Herz steht still	nach 16 St. schlägt noch langsam

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Das aus der Pareirawurzel isolierte Isobebeerin besitzt beim Frosch eine zentral lähmende Wirkung, die auch bei Fischen zu beobachten ist.

2. Bei Kaninchen bestehen die allgemeinen Vergiftungserscheinungen ebenfalls in einer zentralen Lähmung.

3. Bei Gaben, welche beim Kaninchen schon eine zentrale Lähmung bedingen, kommt es zu einer Erregung des Atmungszentrums, die durch eine Zunahme der Atemgrösse und Vertiefung der einzelnen Atemzüge zum Ausdruck kommt. Erst nach grösseren Gaben tritt eine Schädigung ein, die schliesslich zur vollkommenen Lähmung führen kann.

4. Der Kreislauf wird durch Gaben, die schon eine Lähmung bedingen, nicht geschädigt, da der Blutdruck und die Erregbarkeit des vasomotorischen Zentrums keine wesentlichen Veränderungen erleiden; erst grössere Gaben lähmen den Nervus vagus und die Zirkulation, letzteres, wie es scheint, besonders durch Schädigung des Herzens, was durch Versuche am Froschherzen auch bewiesen wird.

5. Dem Isobebeerin kommt eine diuretische Wirkung nicht zu.

6. Beim fiebernden Kaninchen wird durch das Alkaloid eine Entfieberung nicht erzielt.

7. Bei Hunden scheint die Wirkung im wesentlichen eine ähnliche zu sein, nur mit dem Unterschied, dass die Tiere weniger empfindlich sind als die Kaninchen und infolgedessen grössere Gaben vertragen.

8. Das Iodmethylat des Isobebeerin ebenso wie das Methylisobebeerininjodmethylat und das Aethylisobebeerinjodäthylat besitzen als quartäre Basen beim Frosch eine curareartige Wirkung, die bei dem ersten Präparat auch für das Kaninchen bestätigt wird.

9. Gaben des Iodmethylats, die eine vollkommene Lähmung der motorischen Nervenendapparate im Muskel bedingen, lassen die Zirkulation im wesentlichen unversehrt. Die Erregbarkeit des Vagus wird allerdings vermindert und durch grosse Gaben aufgehoben.

Die Frage, ob das Isobebeerin in der Pareirawurzel der Träger der etwaigen therapeutischen Wirkung ist, muss nach den vorstehenden Tierversuchen für die diuretische und antipyretische Wirkung verneint werden. Die weitere Frage, ob sich das Alkaloid therapeutisch verwenden liesse, muss vorläufig unentschieden blei-

ben; man könnte daran denken, es als Narcoticum zu geben, das in wirksamen lähmenden Gaben das Atemzentrum nicht allein unbehelligt lässt, sondern sogar erregt.

Die untersuchten Derivate, besonders das Iodmethylat des Isobebeerin, lassen sich wie auch andere quartäre BASEN [1] wegen ihrer curareartigen Wirkung zu Versuchszwecken als Ersatz des Curare verwenden.

Die vorstehende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung des Herrn Privatdozenten Prof. Dr. M. KOCHMANN ausgeführt.

[1] Siehe Literatur darüber in MEYER H. H. und GOTTLIEB R. Die experimentelle Pharmakologie. Berlin-Wien, 2. Aufl., 1911.

Istituto di Farmacologia Sperimentale e Terapia della R. Università di Napoli.
(Diretto dal Prof. Pio Marfori).

Ricerche farmacologiche sopra i preparati farmaceutici di Viburnum prunifolium

DEL

Dr ALFREDO CHISTONI
(Aiuto e docente)

I preparati farmaceutici di *viburnum prunifolium* inscritti nella farmacopea degli Stati Uniti di America, sono stati introdotti nella pratica terapeutica, da prima dai medici americani poi dagli europei, come sedativi uterini nei casi di minaccia di aborto, nell'aborto abituale e nelle diverse forme di dismenorrea. Nelle numerose note cliniche pubblicate a riguardo di questa droga, si nota come, dalla grandissima maggioranza di coloro che ne hanno sperimentati i preparati farmaceutici più in uso, siano state principalmente osservate proprietà calmanti ed antiemorragiche notevoli, al punto che taluno la definisce ottimo antispasmodico ad elezione elettiva sulla muscolatura dell'utero, del quale organo arresta le contrazioni.

Se numerose sono le osservazioni cliniche eseguite sul viburno, altrettanto scarse sono le ricerche sperimentali. Credo anzi di poter affermare che ricerche farmacologiche sopra questo argomento non esistono affatto. Per questa ragione, accogliendo il consiglio del Prof. Marfori, mi sono proposto di eseguire una serie di ricerche sperimentali sui preparati farmaceutici di viburno, studiando da prima la sua azione generale, quindi le sue azioni speciali con particolare riguardo alla influenza esercitata sill'utero.

* * *

Il *viburnum prunifolium L.* della famiglia delle Caprifoliacee, chiamato in America con i nomi di *Black Haw*, *Sloe*, *Stongbush*, è un albero di non grandi dimensioni diffuso nella maggior parte

degli Stati Uniti dell'America del Nord. Le foglie sono ovali a seghettature acute, con picciuoli brevi. I fiori sono bianchi, i frutti bleu scuro e mangiabili. La corteccia di questa pianata costituisce la droga. Essa si presenta esternamente di un colore che varia dal bruno porpora al bruno grigio con papille disseminaire e piccole punteggiature nere. Lo strato sugheroso, assai sottile, si lascia facilmente staccare della corteccia primaria sottostante; il libro è di colorito bianco e la superficie interna si presenta liscia. La corteccia primaria è priva di cellule minerali che invece si presentano di notevoli dimensioni, sia isolate che a gruppi, nella corteccia interna. L'ossalato di calcio si trova abbondantemente diffuso. I raggi midollari scno disposti a serie.

Le sostanze isolate da questa droga sono, fino ad oggi, acido valerianico, acido citrico, acido ossalico, una sostanza amara la viburnina e un alcaloide non ben definito (1).

I preparati di viburno che ho adoperati nelle mie esperienze sono stati l'estratto fluido e l'estratto molle acquoso posti in commercio dalla Casa Erba Il metodo di preparazione dei due prodotti è il seguenti :

L'estratto fluido è ottenuto facendo l'estrazione della droga con alcool a 70°.

L'estratto concentrato vienne ridisciolto in alcool a 65°, filtrato, aggiunto il 17 % sul peso della droga di glicerina e con alcool a 65° portato al volume del peso della droga. L'estratto molle acquosa viene preparato estraendo la droga con acqua e trattando l'estratto concentrato con alcool a 55°. Distillato l'alcool, è concentrato di nuovo fino alla consistenza di estratto molle.

Inoltre ho usato la viburnina della Casa Schuchardt di Görlitz.

* * *

Ho da prima rivolto la mia attenzione sopra l'azione generale esercitata dai suddetti preparati di viburno sopra i comuni animali da esperimento, ed a questo scopo ho somministrato dosi varie dei diversi preparati a cavie, conigili e cani, tanto per via orale quanto per via sottocutanea. Non ho osservato fenomeni degni di nota; solamente nelle cavie con dosi elevate di estratto fluido o di estratto acquoso (5 gr. per Kg d'animale) somministrate o per bocca o sotto la cute ho osservato lieve sonnolenza accompagnata da leggero abbassamento della temperatura del corpo (0°,3-0°,4C.). Tali fenomeni sono di

(1) WEHMER. Die Pfanzenstoffe. Jena, 1911

breve durata e ben presto l'animale si rimette in condizioni assolutamente normali. Nulla di anormale si osserva nelle urine eliminate. Anche le rane non dimostrano alcun sintoma, neppure dopo iniezione di Icc. di estratto fluido di viburno. Si può adunque asserire che le dosi terapeutiche di questi preparati, non apportano nessun fenomeno d'indole generale a carico dell'organismo, cosa che del resto è stata osservata da tutti i medici pratici che li hanno usati anche alla dose di parecchi grammi al giorno.

* * *

Dopo questo risultato, ho rivolto la mia attenzione alle modificazioni che possono subire l'apparato cardiaco e circolatorio sottoposti all'azione del viburno, ed ho eseguito le esperienze da prima sopra animali a sangue freddo, indi sopra mammiferi, ed infine sul cuore isolato di mammifero.

Animali a sangue freddo. — Ho atto uso di rane esculente, delle quali, ottenevo il tracciato della contrazione cardiaca secondo la tecnica proposta da ENGELMAN, raccogliendolo sopra un cilindro affumicato di un chimografo a movimento electrico modello STRAUB-HEDER. Il medicamento da iniettare è stato sciolto in soluzione fisiologica ed iniettato sotto la cute o nella cavità addominale.

Riporto come esempio alcune delle esperienze eseguite :

Esperienza I.

Rana esculenta. Sezione del midol o spinale subito sotto il bulbo con il metodo BAGLIONI [1]. Il cronografo segna il secondo.

Tempo	Numero delle pulsazioni in 60″	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
14 10	30	9	
14.15	—	—	Iniozione sottocutanea di cc. 0.5 di estratto acquoso di viburno (soluz 1 °/₀)
14.17	29	9	
14 25	26	11	
14.35	28	10	
14 45	28	9	
15	28	8.5	Il euore continua a pulsare ancora dopo molte ore.

[1] BAGLIONI. *Archivo di Fisiologia.* I: 575; 1904.

Esperienza II

Rana esculenta. Sezione del midollo spinale subito sotto il bulbo col metodo Baglioni.

Tempo	Numero delle pulsazioni in 60″	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
14.41	32	10	
14 47	–	—	Iniezione sottocutanea di cc. o 5 di estratto acquoso di viburno (soluz 1 °/₀).
14.50	30	11,5	
14.55	29	17,5	
15	28	13	
15,10	25	12	
15,15	26	11	
15,20	26	10	
15,25	27	9	
15,35	27	8,5	

Esperienza III.

Rana esculenta. Sezione del midollo spinale subito sotto il bulbo col metodo Baglioni.

Tempo	Numero delle pulsazioni in 60″	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
14.33	28	6	
14 38	—	—	Iniezione sottocutaneo di 1/4 di goccia di estr. fluido di viburno sciolta in cc. 0,5 di sol. fisiol. (46 gocce corrispondono a 1 gr. di estr. fluido).
14,41	28	6	
14.48	25	7	
14,54	25	7,5	
16,5	26	6,5	
16 15	26	6	

Esperienza IV.

Rana esculenta. Sezione del midollo spinale subito sotto il bulbo col il metodo Baglioni.

Tempo	Numero delle pulsazioni in 60''	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
13,3	46	5	
13,11	—	—	Iniezione sottocutanea di 1 mg. di viburnina sciolto in 1 cc. di soluz. fisiologica.
13,13	44	6	
13,20	42	6	
13.30	42	7	
13,38	40	7	
13,47	38	7,5	
14,	38	7,5	

I resultati esposti nelle sopra riportate tabelle dimostrano come i tre praparati di viburno sperimentati, manifestino sovra il cuore di rana una azione identica. Questa, per piccole dosi, si esplica con una diminuzione di frequenza delle pulsazioni cardiache e con un aumento dell'ampiezza di contrazione. Osservando le grafiche ottenute, si nota che la diminuzione della frequenza delle pulsazioni dipende dal fatto che il tempo di durata della sistole è notevolmente aumentato. Se si somministrano alla rana dosi elevate di preparati di viburno, allora diminuisce l'ampiezza delle singole pulsazioni per incompleto rilascia mento del cuore nel periodo diastolico, ma sempre si dimostra aumento del tempo di durata della sistole che determina una diminuzione del numero delle pulsazioni nell'unità di tempo. Risultati identici si hanno esperimentando sopra rane opportunatamente atropinizzate.

Mammiferi. — Per questa serie di esperienze ho fatto uso di cani ed ho raccolto gli emochimogrammi mediante un manometro a mercurio, tipo Ludwig, messo in relazione con il moncone centrale di una delle carotidi del animale e sceivente sopra un chimografo a carta continua. La sostanza della quale volevo studiare l'azione veniva introdotta per via endovenosa (vena femorale).

Riporto nelle seguenti tabelle alcune delle esperienze eseguite :

Esperienza V.

Cane di kg. 12. Manometro in communicazione con la carotide destra.

Tempo	Osservazioni	Numero della pulsazioni in 60″	Pressione media del sangue in mm di Hg.
11,24	Iniezione endovenosa di 1 cc. di estr. fluido di viburno in 4 cc. di soluz. fisiologica.	118	149
11,27			
11,29		121	162
11,35		119	167
11,49		112	175
11,52		118	160
11,59	Sospendo l'esperienza.	120	152

Esperienza VI.

Cane di kg. 10. Manometro in communicazione con la carotide sinistra.

Tempo	Osservazioni	Numero delle pulsazioni in 60″	Pressione media del sangue in mm. di Hg.
10,	Iniezione endovenosa di cc 0.25 di estr. fluide di viburno in 5 cc. di soluzione fisiologica.	120	98
10,6		—	—
10,8		120	103
10,12		120	105
10,24	Iniezione come la precedente di cc. 0.50 di estr fluido di viburno.	120	103
10,25		—	—
10,26		116	109
10 29		108	109
10,35		100	112
10,39		100	113
10 41	Iniezione come la precedente di 2 cc. di estr. fluido di viburno.	88	108
10,42		—	—
10,45		80	108
10,49		84	109
10,54		84	110
10,59	Sospendo l'esperienza.	92	105

Esperienza VII.

Cagna di kgr. 8,500. Manometro in comunicazione con la carotide sinistra.

Tempo	Osservazioni	Numero delle pulsazioni in 60″	Pressione media del sangue in mm. di Hg.
9,55		96	115
9,59	Iniezione endovenosa di gr. 0 10 di viburnina in 10 cc di acqua.	—	—
10		96	115
10.2		96	119
10,5		96	121
10,9		98	122
10,12		98	118
10,14		99	115
10,17		99	113
10,20		102	111
10,25		100	107
10,28		100	107
10,30	Sospendo l'esperienza	100	110

Le esperienze riportate e le altre eseguite che si sono mostrate identiche per risultato, dimostrano che i diversi preparati di viburno determinano sul cuore e sopra la circolazione una azione poco notevole. La frequenza e l'ampiezza della pulsazioni non subiscono modificazioni degne di nota e solo la pressione del sangue presenta un lieve innalzamento transitorio di pochi millimetri di mercurio rinnovantesi ad ogni introduzione di medicamento. Credo si debba pensare che questo lieve e transitorio innalzamento della pressione dipende da una azione periferica anzichè da una azione centrale, tanto più che si avvera anche dopo sezione del middollo spinale sotto il calamus scriptorius. La respirazione non viene per nulla modificata dai praparati di viburno presi in esame.

Cuore isolato di mammifero. — Ho creduto opportuno cimentare i preparati di viburno sul cuore isolato di mammifero, usando in queste ricerche solo la viburnina, poichè con altri preparati (estratto fluido) le piccole quantità di alcool etilico presenti in essi mi avrebbero

potuto alterare i risultati, essendo noto [1] che il cuore isolato di mammifero è sensibilissimo anche a soluzioni diluitissime di alcool etilico. Mi sono valso di cuori di gatto e di coniglio estratti rapidamente dall'animale ucciso per dissanguamente e posti a funzionare in un apparecchio LANGENDORFF modello Herlitzka, usando come liquido nutritizio la soluzione di RINGER satura di ossigeno alla temperatura di 37°C. Nelle esperienze che ho eseguito, la viburnina era sciolta nel liquido nutritizio in proporzioni diverse. La pressione del liquido circolante è stata costantemente di 50 mm. di mercurio, ed il carico dalla penna scrivente su cilindro affumicato era di 2 gr. per il cuore di coniglio e di 5 gr. per quello di gatto. Riporto alcune delle esperienze eseguite, avendo le altre fornito risultati identici :

Esperienza VIII.

Cuore isolato di un coniglio del peso di kg 1. Pressione mm. 50 die Hg Temper. 37° C. Alle ore 9 si pone il cuore in apparecchio. Viburnina: 1 : 5000.

Tempo	Numero delle pulsazioni in 60″	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
9,10	208	65	Ringer.
9 13	—	—	Viburnina 1 : 5000
9 14	210	45	
9 15	—	—	Ringer.
9 16	208	35	
9 17	204	32	
9.20	206	32	
9.22	208	32	
9 23	208	30	
9 27	176	18	
9.29	170	16	
9 31	170	13	
9.32	170	13	
9 34	—	—	Pulsazioni irregolari.
9.37	—	—	Pulsazioni piccolissime e irregolari. Sospendo l'esperienza.

[1] CHISTONI. *Archiv. intern de Physiologie*. Vol. XIV; III; 1914.

Esperienza IX.

Cuore isolato di un coniglio del peso di kg. 1,200. Pressione 50 mm. di Hg. Temper. 37° C Alle ore 8.50 si pone il cuore nell'apparecchio. Viburnina 1 : 10000

Tempo	Numero delle pulsasioni in 60″	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
9.3	204	14	Ringer.
9.4	—	—	Viburnina 1 : 10000.
9,5	200	12	
9.7	198	12	
9,8	—	—	Ringer
9.9	198	14	
9,12	200	14	
9.15	198	12	
9.17	198	12	
9,20	180	8	
9 23	—	—	Pulsazioni piccole e irregolari.
9.25	—	—	Il cuore si arresta definitivamente.

Esperienza X.

Cuore isolato di un gatto del peso di kg. 3,100. Pressione mm. 50 di Hg. Temp. 37°C. Alle ore 9,30 si pone il cuore nell'apparecchio. Viburnina 1 : 20000.

Tempo	Numero delle pulsazioni in 60″	Ampiezza delle pulsazioni in mm	Osservazioni
9 35	136	72	Ringer
9 37	—	—	Viburnina 1 : 20000.
9,38	136	83	
9.39	136	85	
9.40	—	—	Ringer.
9 41	134	74	
9.42	136	70	
9.45	132	65	
9.46	—		Viburnina 1 : 20000
9.47	134	78	
9 48	—	—	Ringer.
9.49	134	68	
9.52	134	68	
9,53	134	68	Sospendo l'esperienza.

Esperienza XI.

Cuore isolato di un gatto di kg. 3. Pressione mm. 50 di Hg. Temper. 37° C. Alle ore 9,10 si pone il cuori nell'apparecchio. Viburnina 1 : 30000.

Tempo	Numero delle pulsazioni in 60''	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
9,18	152	60	Ringer.
9,20	—	—	Viburna 1 : 30000.
9 21	152	68	
9 23	152	68	
9 24	—	—	Ringer.
9,25	154	60	
9,27	152	60	
9,32	150	50	
9,33	—	—	Viburnina 1 : 30000.
9,34	150	55	
9,35	150	55	
9,38	150	58	
9,39	—	—	Ringer.
9,40	146	43	
9,43	150	43	
9 47	150	45	Sospendo l'esperienza.

Esperienza XII.

Cuore di un coniglio di kg. 1,700. Pressione mm 50 di Hg. Temp. 37° C Alle ore 10,5 si pone il cuore nell'apparecchio. Viburnina 1 : 30000

Tempo	Numero delle pulsazioni in 60''	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
10,7	120	25	Ringer.
10,9	—	—	Viburnina 1 : 30000.
10,10	120	23	
10 12	122	22	
10,14	124	20	
10,17	120	17	
10,18	—	—	Ringer.
10,19	120	19	
10,20	120	20	
10 21	120	22	
10,25	122	19	
10,27	120	16	
10,35	120	15	Sospendo l'esperienza,

Esperienza XIII.

Cuore di un coniglio di kg. 2,300. Pressione 50 mm. di Hg. Temper. 37° C. Alle ore 13,20 si pone il cuore nell'apparecchio. Viburnina 1 : 40000.

Tempo	Numero delle pulsazioni in 60″	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni
13,30	130	47	Rineer.
13,33	—	—	Viburnina 1: 40090.
13,34	132	65	
13 37	130	67	
13,38	—	—	Ringer.
13,41	132	60	
13,45	134	55	
13,47	130	42	
13,50	—	—	Viburnina 1 : 40000.
13,51	130	45	
13,52	132	46	
13,53	—	—	Ringer.
13,55	134	32	
13,58	132	30	
			Sospendo l'esperienza.

Le esperienze eseguite dimostrano che le soluzioni di viburnina 1 : 5000-1 : 10000, pure non modificando notevolmente il numero delle pulsazioni, determinano immediata, forte e progressiva diminuzione dell'ampiezza di esse, fatto questo che non viene modificato dal successivo passaggio di liquido di Ringer. Dopo l'azione di una soluzione di viburnina 1 : 10000, il liquido di Ringer riesce talvolta ad attivare per breve tempo l'energia cardiaca depressa dalia soluzione di viburnina.

Le soluzioni 1 : 20000-1 : 30000 determinano sul cuore di gatto rapido e forte aumento dell'ampiezza delle contrazioni, mentre il numero delle pulsazioni nell'unità di tempo non viene modificato. Il successivo passaggio di liquido di Ringer puro fa immediatamente scomparire l'effetto della viburnina che riappare col fare nuovamente agire la

sostanza. So il primo eccitamente da viburnina viene fatto durare a lungo, allora il cuore risponde poco ad un secondo e successivo eccitamento dimostrandosi alquanto esaurito. Il cuore di coniglio, molto più sensibile di quello di gatto, viene ancora leggermente depresso dalle soluzioni di viburnina 1 : 30000. Invece con soluzioni più diluite (1 : 40000-1 : 50000) si mostra, anche sul cuore di coniglio, l'azione eccitante osservatasi sul cuore di gatto (fig. 1). Anche il cuore di coniglio non subisce modificazioni per quanto riguarda la frequenza delle pulsazioni; ma viene notevolmente aumentata l'ampiezza delle contrazioni.

Identico risultato si ottiene se nel cuore viene annullata, mediante aggiunta di atropina, l'attività degli apparati inibitori. Nella esperienza

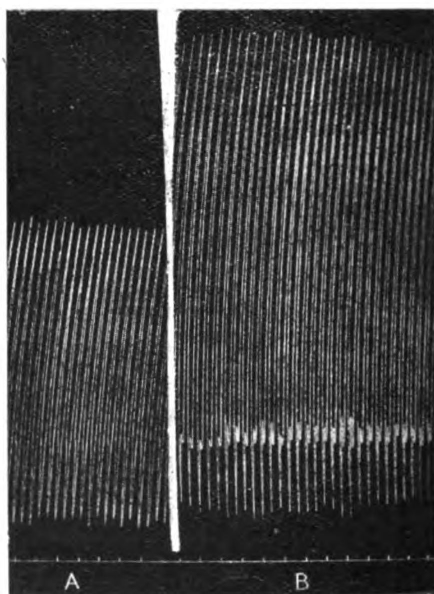


Fig. 1º. — Azione della viburnina in delnizione 1 : 40000 sul cuore isolato di coniglio.
A. — Tracciato normale.
B. — Tracciato peso durante il pottaggio della viburnina 1 : 40000. Tempo = 1'.

che riporto è stata aggiunta atropina in dose 1 : 80000 sia al liquido circolante normalmente, sia alla soluzione di viburnina de sperimentare, ed il risultato ottenuto non differisce per nulla da quello delle altre esperienze riportate. Ció sta a dimostrare che la viburnina esplica la sua azione indipendentemente dall'elemento nervoso intrinseco del cuore, almeno per quanto riguarda l'apparato inibitore.

Esperienza XIV.

Cuore di un gatto del peso di kg. 2,450. Pressione mm. 50 di Hg. Temp. 37° C. Alle ore 9,32 si pone il cuore nell'apparecchio. Al liquido di RINGER e alla soluzione di viburnina viene aggiunto rispettivamente solfato di atropina in proporzione 1 : 80000.

Tempo	Numero delle pulsazioni in 60".	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
9,40	140	50	Ringer + atropina 1 : 80000
9,41	—	—	Viburnina 1 : 30000 + atropina 1 : 80000.
9,42	138	67	
9,43	140	85	
9,44	—	—	Ringer + atropina 1 : 80000.
9,45	142	60	
9,46	140	50	
9,49	138	50	
9,53	136	48	
9,55	138	45	
9,58	138	45	Sospendo l'esperienza.

Azione sull'utero isolato.

Ma ciò che rimaneva di più interessante da studiare per quanto riguarda l'azione farmacodinamica dei preparati di *viburnum prunifolium*, era senza dubbio l'influenza che essi sono capaci di esercitare sull'utero. Come sopra ho accennato, è appunto l'azione a carico dell'utero quella che viene utilizzata nella pratica terapeutica.

Ho creduto pertanto utile eseguire uno studio di tal genere valendomi di un metodo di indagine abbastanza recente, cioè del metodo do isolamento dell'organo alla KEHRER (1) che non è altro se non l'applicazione all'utero del metodo ideato ideato da MAGNUS (2) per lo studio dell'intestino.

(1) KEHRER. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm* LVIII : 366 ; 1908.

(2) MAGNUS. *Pflüger's Arch. Bd.* 102 ; 1904.

Servono molto bene a tale scopo gli uteri di cavia, coniglia e gatta che, dopo essere stati tolti dal corpo dell'animale, vengono posti in un recipiente contenente liquido di Ringer nel quale gorgoglia in continuazione una corrente di aria o meglio di ossigeno. L'utero viene sospeso nel vaso, contenente la soluzione nutritizia, fissando una estremità (generalmente la vagina) ad un uncino di vetro posto sul fondo del recipiente, e collegando l'altra (estremità delle due corna), mediante un filo, con una leva scrivente sopra un silendro affumicato che compie il giro di rotazione con grande lentezza. E' necessario che la temperatura del liquido si mantenga costante a 37° od a 38°C. ed inoltre è indispensabile aggiungere alla leva scrivente un certo carico, dal perso del quale e perciò dalla distensione dell'organo, dipende il più delle volte la buona riuscita dell'esperienza.

In queste condizioni l'utero può vivere molte ore, e così si può avere campo di eseguire su di esso le opportune osservazioni. Apena tolto l'utero dal corpo dell'animale, ucciso per dissanguâmento, e posto nel nuovo ambiente, si osserva quasi sempre un periodo di inerzia che varia da utero ad utero, e che dalla durata di pochi minuti può giungere a quella di oltre mezz'ora. Cessato il periodo di inerzia, si iniziano le contrazioni, dapprima irregolari, ma che ben presto diventano regolari per ampiezza, e che si succedono secondo un certo ritmo più o meno frequente a seconda dei casi. Questi movimenti autonomi si succedono eguali per molte ore mantenendosi sopra uno stesso tono, ed è in questo periodo che generalmente si eseguiscono le osservazioni facendo agire sostanze delle quali si vuole studiare l'azione sull'utero.

*
* *

Nelle mie esperienze ho fatto uso di uteri di cavie adulte attenendomi al metodo di ricerca sovra descritto. Le sostanze da sperimentare venivano aggiunte lentamente al liquido, nel quale era posto l'utero a funzionare, mediante una pidetta graduata, in quantità tale da ottenersi nel complesso la diluizione desiderata In tutti i casi la sostanza agiunta aveva la stessa temperatura del liquido di Ringer contenuto nel termostato, vale a dire 38°C. I tre peparati di viburno usati hanno dimostrato avere sull'utero isolato identica azione.

Dal complesso delle numerose esperienze eseguite risulta che le soluzioni di estratto fluido, estratto acquoso di viburno o di viburnina in diluizione superiore al 1 : 2000 restano senza effeto e bisogna ricorrere a soluzioni un poco più concentrate per poter vedere qualche lieve modificazione a carico del normale comportamento dell'utero. Le soluzioni 1 : 1000 sono quelle che dimostiano nel miglior modo l'azione

del viburno sull'utero isolato. Dopo poco tempo dall'aggiunta del preparato di viburno al liquido di RINGER si nota che le contrazioni autonome si succedono con maggior frequenza conservando per breve tempo la normale ampiezza. Indi l'ampiezza va gradatamente diminuendo mentre la frequenza si accelera progressivamente, in modo che, dopo untempo che varia da 30 minuti a due ore, le contrazioni autonome si impiccoliscono assai e si succedono con grande frequenza, conservando però il ritmo normale. Il tono generalmente non si modifica; solo in un caso da me osservato di utero gravido (svuotato del contenuto) le modificazioni delle contrazioni ritmiche sovra descritte si manifestarono mantenendosi sopra un tono alquanto più elevato del normale.

Se un utero, nel quale siano ben manifesti gli effetti del viburno, viene lavato con soluzione normale di RINGER, allora dopo un certo tempo, le escursioni ritmiche riprendono il loro andamento normale. (Fig. II[a]).

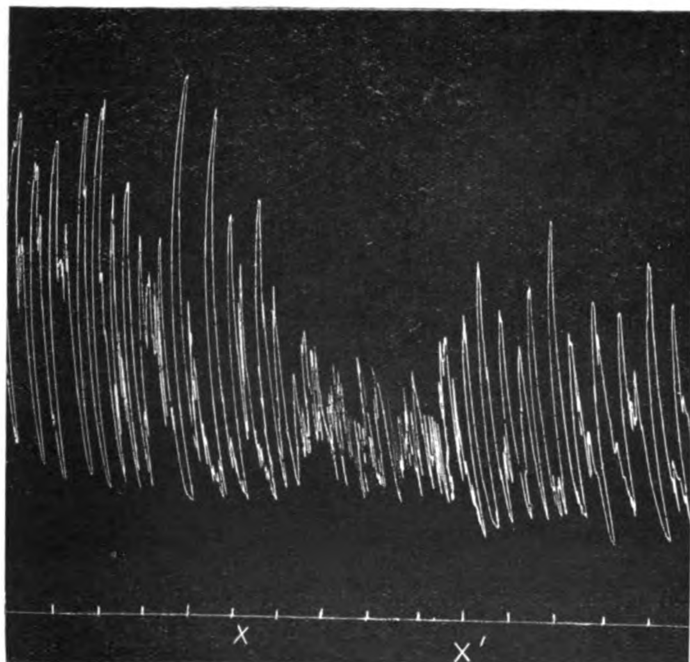


Fig. II[a]. — Utero di cavia. In X agisce l'estratto fluido di Viburno 1 : 1000. In X' si lava il preparato con liquido di RINGER. Tempo = 10'. (Il tracciato originale è ridotto 2 1/2).

Usando soluzioni più concentrate, si accelera ed intensifica il fenomeno (Fig. III[a]), ma non si perviene mai allo stato ci spasmo dell'utero come invece si verifica per altre sostanze (Segale cornuta. berberina).

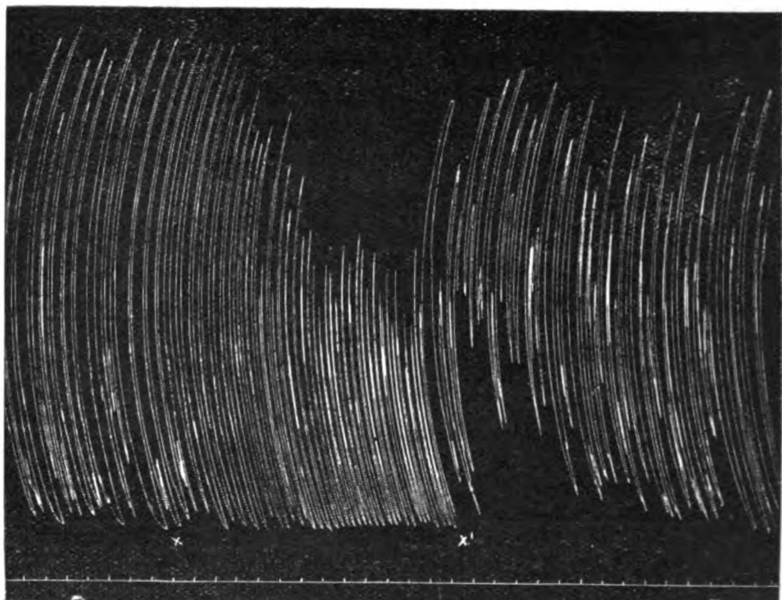


Fig. IIIa. — Utero di cavia. In × agisce l'estratto fluido di Viburno 1 : 500 In × si lava il preparato con liquido di Ringer Tempo = 10.

Questi fatti osservati sull'utera isolato di cavia, non si manifestano exclusivamente sopra questo organo, ma anche altri organi a fibre liscie si comportano in modo analogo verso il viburno. L'esofago isolato di pulcino (gallus domesticus), ad esempio, subisce le stesse modificazioni descritte per l'utero, sebbene in grado mene intenso. L'esofago di rospo (bufo vulgaris) è ancor meno sensibile all'azione del viburno.

Per spiegare i fatti osservati sull'utero isolato, è necessario distinguere ciò che deve attribuirsi all'elemento muscolare e ciò che deve attribuirsi all'elemento nervoso. Dalle recenti richerche dei fisiologi ([1], [2], [3]) che si sono occupati dello studio di organi a fibre muscolari liscie isolati dal corpo dell'animale, pare che il tono del preparato isolato sia di origine muscolare e più precisamente in rapporto col sarcoplasma della fibrocellula muscolare ([4]); mentre i movimenti auto-

(1) Magnus. *Pflüger's Arch. Bd.* 102, 103, 111.

(2) Siccardi e Loredan. *Zeitschrift für allgemeine Physiologie.* Bd. XV; 1913.

(3) Bottazi. *Bollettino della R. Accademia Medica di Genova.* Anno XIX; 1904.

(4) Bottazzi. *Arch. f. Physiol.* S. 377; 1901.

nomi siano di origine nervosa. La questione non è però ancora ben definità e sopra questo interessante argomento continuano le ricerche dei fisiologi.

Nelle esperienze da me eseguite sull'utero isolato con i preparati di viburno, si nota costantemente (ad eccezione di una esperienza eseguita sovra un utero gravido) che il tono muscolare non si modifica e che le modificazioni osservate sono esclusivamente a carico delle contrazioni autonome che vengono assai aumentate di numero nell'unità di tempo e conseguentemente ridotte di ampiezza. In queste condizioni i movimenti uterini non possono più manifestarsi con escursioni complete, ma bensi ridotte. Tutto ciò è in rapporto senza dubbio con una azione eccitante che si manifesta sugli elementi nervosi dell'utero. Questi elementi, trovandosi in istato di sovraeccitazione stimolano incessantemente le fibrocellule muscolari che trovansi costrette, nell'unità di tempo, a contrarsi e a rilasciarsi con grande rapidità e perciò incompletamente. Viene sovratutto a mancare loro quel breve periodo di inerzia che normalmente si verifica tra una contrazione e l'altra.

In queste condizioni devono certamente avvenire delle modificazioni relative al tessuto muscolare ed agli altri tessuti costituenti l'organo. Infatti il La Torre, ricercando nell'Istituto di Anatomia patologica dell'Università di Roma le modificazioni istologiche dei tessuti uterini apportate da sostanze ritenute di azione contrattile sull'utero, ha potuto osservare che, in seguito all'azione del *viburnum prunifolium* somministrato per più giorni a cagne, si ha principalmente una specie di intasamento dei tessuti. La massa muscolare, divenuta più compatta, produce una compressione sopra i vasi sanguigni che in tal modo fanno diminuire l'afflusso del sangue verso la mucosa uterina. Queste modificazioni istologiche osservate dal La Torre vengono inparte a spiegare e confermare il risultati delle mie osservazioni.

Credo pertanto di poter affermare che i preparati farmaceutici di *viburnum prunifolium* non esercitano direttamente azione sull'elemento muscolare dell'utero, ma invece eccitano gli elementi nervosi che presiedono ai movimenti ritmici di esso.

CONCLUSIONI.

Dal complesso dei risultati delle esperienze riportate, e da tutto quanto ho sopra riferito, risulta che i preparati farmaceutici di *viburnum prunifolium*, somministrati a dosi terapeutiche o ad esse di poco superiori, sono dotati di tossicità trascurabile poichè occorre introdurne quantità assai elevate per poter osservare qualche fenomeno degno di nota. Questi preparati determinano sul cuore di rana diminuzione di fre-

quenza delle pulsazioni cardiache, aumento della loro ampiezza e prolungamento della sistole cardiaca ; tali effetti sono dovuti ad azione essenzialmente muscolare. Nei mammiferi, con iniezioni endovenose di preparati di viburno, si osserva solo un lieve innalzamento della pressione del sangue dovuto a vaso-costrizione di origine periferica. Il cuore isolato di mammifero viene energicamente eccitato da soluzioni molto diluite di viburnina (1 : 30000-1 :40000) e questo risultato si ottiene pure in uguale grado sperimentando sovra cuori atropinizzati.

La respirazione dei mammiferi non viene per nulla influenzata dai preparati di viburno.

Notevole è l'azione che questi preparati determinano sull'utero isolato quando quest'organo si trovi in liquido nutritizio contenente i principi attivi del viburno in date proporzioni. Le soluzioni 1 : 1000 sono le più adatte per questo studio. In breve tempo si osserva che le contrazioni autonome si succedono con maggiore frequenza fino a divenire frequentissime e conseguentemente ridotte di ampiezza. Il tono muscolare non si modifica e ciò sta a provare che l'azione del viburno si esplica di preferenza sugli apparati nervosi che presiedono ai movimenti ritmici anzichè sull'elemento muscolare. L'azione cessa non appena al liquido contenente viburno si sostituisca il semplice liquido di RINGER. Si deve pertanto pensare ad una azione eccitante dei principi attivi del viburno sopra gli apparati nervosi intrinseci dell'utero che presiedono ai movimenti autonomi di esso.

Istituto di Materia medica della R. Università di Catania
Direttore Prof. F. A. Fedorà.

Contributo allo studio sperimentale della rachianestesia. Esperienze sulla rachianestesia da Alipina, Novocaina, Tropococaina.

DEL

Dr ANTONINO BUSCEMI GRIMALDI
Interno.

Le presenti ricerche rappresentano un contributo allo studio sperimentale della rachianestesia, su cui da qualche tempo si rivolge l'attenzione nel nostro Istituto.

Le mie esperienze, fatte sempre sui cani, col metodo della punzione dorsale inferiore preconizzato da JONNESKU, concernono l'alipina, la novocaina e la tropococaina, sostanze che sono state proposte di mano in mano nella pratica della rachianestesia quali succedanei della cocaina.

Tralasciando i dettagli della tecnica, già esposti nel suo lavoro dal compianto collega Dr. NICOSIA, mi limito ad accennare che in quasi tutte le mie esperienze ho praticata la iniezione attraverso la pelle integra, previa disinfezione con tintura di jodio, e che sempre ho avuto cura di lasciar fluire dall'ago-cannula un numero sufficiente di gocce di liquido cefalo-rachidiano, tale da uguagliare o quasi il volume della soluzione da iniettare. Come solvente per le sostanze da iniettare ho adoperato tanto l'acqua distillata, che la soluzione fisiologica 0,75 % di cloruro sodico: anche nelle mie ricerche non potè rilevarsi, per opera del solvente, alcuna differenza apprezzabile nella rapidità di azione, nella diffusione dell'anestetico, etc.

Alle mie esperienze, dirette a stabilire la dose sicuramente attiva per la via rachidica, nei cani, delle sostanze studiate; la dose tossica; la diffusione maggiore o minore dell'anestesia e la durata di questa relativamente alla dose del farmaco ed alle altre condizioni dell'esperimento; il quadro fenomenico completo e gli accidenti immediati o remoti, sempre che fossero risultati imputabili alla rachianestesia come

tale e non ad eventuali errori di tecnica, etc., formeranno necessario epilogo le ricerche istologiche sui midolli spinali ad opera dell'aiuto del Laboratorio Dr. CONSOLI.

ESPERIENZE CON L'ALIPINA.

L'alipina è il cloridrato del benzoil-tetrametil-diamino-etiliso-propilalcool. E' un corpo ben cristallizzato, di sapore amaro, facilmente solubile in acqua ed abbastanza bene in alcool. Le soluzioni acquose preparate di fresco hanno reazione neutra, sono meno soggette di quelle di cocaina all'ammuffimento e non si scompongono se fatte bollire per 5-10 minuti.

E' importante ricordare che l'intorbidamento della soluzione, che si manifesta durante la bollitura, non dipende da decomposizione della sostanza, ma bensì dalla minor solubilità di essa a caldo ; ed infatti col raffreddamento la soluzione torna a farsi limpida.

Dalle ricerche dell'IMPENS, del SORLAT e di altri risulta che l'alipina è meno tossica della cocaina. Le dosi terapeutiche non pregiudicano l'azione cardiaca, e non alterano la pressione sanguigna (SCHMITT) nè la funzione renale.

Dell'alipina come anestetico per la via rachidica si sono principalmente occupati ELISABETH STEINBERG, il Dr. KURZWELLY, i Dri. WIENER e DE GRAEUWE e il Dr. BAISH con risultati non interamente concordi. Il KURZWELLY per es. ebbe in molti casi a notare una serie di accidenti assai gravi ed anche pericolosi per la vita. STEINBERG invece si pronunzia in modo piuttosto favorevole per l'anestesia con l'alipina.

Io mi son servito dell'alipina originale BAYER, che ho sciolta in soluzione fisiologica di NaCl al 0,75 %, od in pura acqua distillata, sterilizzando in ogni caso la soluzione.

Riferisco i protocolli di alcune delle mie esperienze :

CANI IN POSIZIONE ORIZZONTALE.

Esperienza I.

Cagnetta nera di kgr. 6, digiuna da 24 ore.

Alipina ctgr. I per kgr. (gr. 0,06 sciolti in cmc. I di acqua distillata).

Ore 15. — Iniezione, previa fuoruscita di 8 gocce di liquido cefalo-rachidiano. Si slega l'animale : subito si nota che esso non può reggersi sul treno posteriore.

Ore 15,4. — Dopo varii tentativi per sollevarsi l'animale cade sul fianco sinistro. Pungendolo in varie parti del corpo guaisce leggermente.

Ore 15,6. — Immobilità completa del treno posteriore. Pestandole un arto posteriore la cagna reagisce e cerca di mordere. Alla puntura sul dorso e sugli arti posteriori non accusa dolore.

Ore 15,12. — Notasi insensibilità, diffusa anche al treno anteriore, tranne che alla testa. Spasmo agli arti anteriori, che stanno in estensione e presentano un certo grado di rigidità. Movimenti di tremolio della testa.

Ore 15,15. — L'animale fa dei tentativi per rialzarsi, ma non riesce nemmeno a puntellare gli arti anteriori, che ben presto ritornano in estensione spastica. La sensibilità comincia a restituirsi negli arti posteriori: al pestamento di questi l'animale guaisce e reagisce cercando di mordere.

Ore 15,20. — La cagna fa nuovi tentativi per rialzarsi; punta sugli arti posteriori guaisce; il pestamento della coda e degli arti posteriori provoca reazione. L'animale giace sempre sul fianco sinistro; notevole spasmo agli arti anteriori, che mostrano di sentire meno gl'insulti. Si mantiene l'insensibilità sul dorso. Ad intervalli continua ad osservarsi il tremolio alla testa.

Ore 15,25. — Stesse condizioni per quanto riguarda la motilità. Sensibilità alquanto migliorata agli arti posteriori. L'animale non può in alcun modo reggersi in piedi; aiutato a sollevarsi non è capace di puntellarsi sugli arti anteriori, e cade sul fianco destro.

Ore 15,30. — Stesse condizioni.

Ore 15,40. — Spasmo agli arti anteriori. Tremolio alla testa, talora anche agli arti anteriori. La sensibilità al dorso accenna a ripristinarsi. Treno posteriore in completa paralisi motoria, ma sensibile: infatti alle punture, come pure al pestamento degli arti posteriori, la cagna reagisce e cerca di mordere.

Ore 15,55. — Persistente spasmo agli arti anteriori. Sensibilità quasi riacquistata, ma sempre un po' attutita sul dorso. Immobilità sempre completa del treno posteriore.

Ore 16,10. — L'animale presenta ancora paralisi di moto nel treno posteriore; fa tentativi di puntellarsi sugli arti anteriori, ma non vi riesce.

Ore 16,35. — Al dorso ed all'addome la sensibilità è molto migliorata. Anche la motilità comincia a ritornare nel treno posteriore.

Ore 16,50. — La cagna è quasi del tutto ristabilita: riesce a tenersi in piedi ed a camminare, ma presenta andatura barcollante.

Ore 17. — La cagna è ritornata completamente al normale.

Esperienza II.

Cane nero di kgr. 6, digiuno da 24 ore.

Alipina gr. 0,02 per kgr. del peso (gr. 0,12 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 15,7. — Iniezione, previa fuoruscita di 13 gocce di liquido cefalorachidiano limpidissimo. Appena sciolto si nota che l'animale non si può puntellare bene sul treno posteriore.

Ore 15,10. — Il cane giace sul fianco destro; fa di quando in quando dei tentativi per rialzarsi, ma non riesce che a puntellarsi sugli arti anteriori. Pestandogli fortemente gli arti posteriori l'animale reagisce e cerca di mordere.

Ore 15,15. — Lieve spasmo alla testa ed agli arti anteriori. Il cane continua a fare tentativi per rialzarsi, ma riesce solo a sollevarsi sugli arti anteriori. L'insensibilità è completa sul dorso, sull'addome ed in tutto il treno posteriore. Punto sulla testa l'animale ammica, ma non guaisce.

Ore 15,17. — Convulsioni tonico-cloniche (prevalentemente cloniche) agli arti anteriori; salivazione abbondante. Coscienza perfettamente integra.

Ore 15,19. — Lievi spasmi agli arti anteriori ed alla testa, che si ripetono a brevi intervalli.

Ore 15,23. — Coscienza sempre integra. Insensibilità sul tronco e negli arti posteriori. Immobilità del treno posteriore. Punto sulla testa l'animale risente. Fa dei tentativi per rialzarsi puntellando gli arti anteriori, che subito però diventano spastici.

Ore 15,26. — Nuove violente convulsioni di breve durata, cessate le quali l'animale fa con gli arti anteriori tentativi per rialzarsi, puntellandosi anche sul muso. Il treno posteriore è sempre immobile. La sensibilità si presenta nelle medesime condizioni sopra indicate.

Ore 15,32. — Spasmo persistente agli arti anteriori; tremolio alla testa; stesse condizioni di motilità e sensibilità. Coscienza sempre integra.

Ore 15,45. — Persistono le stesse condizioni.

Ore 16. — Persiste l'insensibilità al dorso, all'addome, al treno posteriore; parimenti persiste il tremolio alla testa. Notansi frequenti scosse negli arti anteriori. Il pestamento della coda e degli arti posteriori non provoca reazione. La coscienza è integra. Ponendo l'animale in piedi, esso si puntella sugli arti anteriori, ma non può sostenersi sul treno posteriore e ricade sul fianco destro.

Ore 16,15. — Il cane si lecca. Persiste la insensibilità sul dorso, sull'addome ed in tutto il treno posteriore, che è in completa paralisi di moto. Coscienza sempre perfettamente integra. Persistono i soliti tremolii alla testa, ma ad intervalli più lunghi.

Ore 16,30. — Ancora paralisi motoria completa del treno posteriore, accompagnata da insensibilità che si estende al dorso ed all'addome. Il tremore della testa persiste, ma meno accentuato. Il cane si presenta più vivace: fiuta il pane e l'acqua che gli vengono presentati, ma non li prende.

Ore 16,50. — Il cane manglia il pane che gli è stato presentato. Persiste ancora l'insensibilità del treno posteriore, del dorso e dell'addome come pure la paralisi motoria del treno posteriore. Il cane minaccia di modere allorchè gli si punge la testa o gli arti anteriori.

Ore 17,5. — Il cane continua a mangiare il pane che gli si offre. Fa dei tentativi per rialzarsi: si sostiene però molto debolmente sugli arti posteriori, specialmente sul destro. Dopo qualche secondo però torna a ricadere, ora sull'uno, ora sull'altro fianco. Persiste ancora l'insensibilità nelle regioni precedentemente accennate.

Ore 17,15. — Il cane può sostenersi in piedi, ma nella deambulazione dopo qualche passo gli arti posteriori si flettono improvvisamente, ed il cane ricade sul fianco. Accenna a ricomparire la sensibilità, la quale però è ancora molto ottusa, specie negli arti posteriori. Pestandogli la coda il cane reagisce e fa atto di mordere.

Ore 17,20. — Il cane è in condizione di poter camminare: muove abbastanza bene l'arto posteriore sinistro, mentre tiene il destro in estensione, e quasi lo trascina. La sensibilità è ancora più migliorata, ma non del tutto tornata al normale.

Ore 17,30. — Il cane è quasi ristabilito: la deambulazione si compie abbastanza bene, la sensibilità è quasi del tutto normale.

Esperienza III.

Cane bianco di kgr. 5, digiuno da 24 ore.

Alipina gr. 0,02 per kgr. del peso (gr. 0,10 sciolti in mezzo cmc. di soluzione fisiologica).

Ore 10,12. — Iniezione dorsale inferiore previa fuoruscita di 12 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo.

Ore 10,15. — Subito slegato l'animale si regge a stento sul treno posteriore, che poco dopo cade in completa paralisi. Coscienza integra.

Ore 10,16. — Il cane cerca di muoversi, puntella gli arti anteriori e trascina così per poco il treno posteriore del tutto immobile; poi cade sul fianco.

Ore 10,18. — Lieve spasmo alla testa; l'animale giace sul treno posteriore, puntellandosi sugli arti anteriori.

Ore 10,19. — Spasmo agli anteriori: notevole dilatazione della pupilla.

Ore 10,20. — Violente convulsioni tonico-cloniche nel treno anteriore: gli accessi si succedono intensi ed a brevissimi intervalli di tempo. Coscienza conservata.

Ore 10,21. — Arti anteriori in forte spasmo. Insensibilità completa diffusa a tutto il corpo.

Ore 10,30. — Punto sulla testa l'animale ammicca; di quando in quando si osservano lievi spasmi negli arti anteriori. Persistono per il resto le condizioni sopra notate.

Ore 10,42. — L'animale è in perfetta quiete: la coscienza è integra; motilità e sensibilità nelle stesse condizioni.

Ore 10,50. — Stesse condizioni: l'animale emette un po' di bava.

Ore 11,5. — Identiche condizioni di motilità e sensibilità; vomiturazioni e poi vomito.

Ore 11,15. — L'animale fa già tentativi per rialzarsi; la sensibilità, non più assente, è però assai ottusa.

Ore 11,22. — L'animale, sollevato, riesce a mantenersi su tutti e quattro gli arti; fa anche pochi passi, ma poi ricade. La sensibilità è ancora alquanto ottusa.

Ore 11,35. — L'animale, migliorato ancora di più, si regge discretamente in piedi ed è capace di deambulare, sebbene un po' barcollando.

Ore 11,50. — Il cane è del tutto rimesso.

Nei giorni successivi e fino a 20 giorni dopo la iniezione il cane si mantenne in condizioni perfettamente normali.

Esperienza IV.

Cagna di color miele, di kgr. 5,500, digiuna da 24 ore.

Alipina gr. 0,02 per kgr. del peso (gr. 0,11 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 15,54. — Iniezione dorsale inferiore, previa fuoruscita di 8 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo. (N. B.: nel fare la iniezione si è perduto circa un decimo di cmc. della soluzione). Subito slegato l'animale presenta paresi del treno posteriore, specialmente accentuata nell'arto sinistro.

Ore 15,55. — Paralisi motoria completa del treno posteriore, che mostra anche sensibilità affievolita ma non del tutto spenta: l'ottundimento della sensibilità è maggiore nell'arto posteriore destro.

Ore 15,57. — La cagna giace sul fianco; di quando in quando cerca di rialzarsi, ma non riesce a reggersi neanche sui soli arti anteriori. Sensibilità spenta nel treno posteriore.

Ore 16. — Movimenti spastici degli arti anteriori e della testa; il treno posteriore è sempre in completa paralisi flaccida. L'animale si lecca continuamente; la coscienza è integra.

Ore 16,7. — Si ripetono i movimenti spastici della testa e del treno anteriore: l'animale continua a giacere sul fianco, di quando in quando solleva la testa e riesce a sollevare pure un poco il torace.

Ore 16,26. — In tutto questo tempo l'animale è rimasto a giacere sul fianco. Si è notato tremore alla testa, salivazione abbondante, arti anteriori in estensione spastica, perfettamente insensibili. Treno posteriore

in paralisi flaccida completa ; arto posteriore destro completamente insensibile, discreta sensibilità invece nel sinistro. La coscienza è sempre del tutto integra. L'animale non avverte le punture sul dorso anche se profonde ; punto sulla testa ammicca.

Ore 16,37. — Stesse condizioni.

Ore 16,44. — Tremori continui ; persiste lo spasmo degli arti anteriori, specie di quello sinistro. Stesse condizioni di motilità e sensibilità.

Ore 16,56. — Persiste completa la insensibilità della metà destra del corpo, mentre continua ad essere alquanto sensibile l'arto posteriore sinistro. Salivazione abbondante. Sollevando l'animale questo non è capace di reggersi.

Ore 17. — Le condizioni dell'animale sono molto migliorate.

Ore 17,25. — La sensibilità è molto migliorata. Persiste lo spasmo degli arti anteriori ed il tremolio della testa.

Ore 17,40. — Sollevando l'animale, questo si regge a stento sul treno posteriore e subito ricade sul fianco.

Ore 18,45. — Sempre le stesse condizioni ; la salivazione è però cessata.

Ore 19,10. — L'animale è molto migliorato.

L'indomani l'animale si mostrava completamente rimesso e si mantenne perfettamente normale anche nei giorni successivi. Fu in seguito sacrificato per le ulteriori ricerche sul midollo spinale.

Esperienza V.

Cane bianco di kgr. 3,250, digiuno da 24 ore.

Alipina gr. 0,03 per kgr. del peso (gr. 0,10 sciolti in cmc. I di acqua distillata).

Ore 10,13. — Iniezione dorsale inferiore, previa fuoruscita di 14 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo. (L'iniezione vien fatta rapidamente). Appene slegato l'animale mostra completa paralisi del treno posteriore.

Ore 10,15. — Spasmo agli arti anteriori di breve durata. Treno posteriore in completa paralisi motoria ; coscienza integra. Insensibilità completa in tutto il corpo, tranne che alla testa.

Ore 10,17. — L'animale non risente il pestamento della coda e degli arti, nè le punture : fa continui movimenti di masticazione e spesso tira fuori la lingua. Sulla testa si mantiene la sensibilità. L'animale giace col corpo perfettamente inerte.

Ore 10,20. — Lievi spasmi alla testa, che si succedono a brevissimi intervalli.

Ore 10,22. — Movimenti disordinati della testa, che si succedono a brevi intervalli : non c'è salivazione. Insensibilità sempre completa tranne che alla testa. Persiste lo stato di paralisi motoria.

Ore 10,25. — Lievi movimenti della testa, e movimenti di masticazione. Assai deboli le pulsazioni cardiache, respirazione superficiale e rarissima, pupille dilatate.

Ore 10,30. — Rari movimenti della testa ; atti respiratorii rarissimi e superficiali ; l'animale tiene la bocca aperta.

Ore 10,32. — Morte.

Esperienza VI.

Cagna bastarda di kgr. 8, digiuna da 24 ore.

Alipina gr. 0,03 per kgr. del peso (gr. 0,24 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 11,54. — Iniezione, previa fuoruscita di 14 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo.

Ore 11,55. — Appena slegato l'animale presenta un notevole grado di debolezza del treno posteriore.

Ore 11,57. — Treno posteriore del tutto paralizzato ; la cagna giace sul fianco.

Ore 11,59. — Violente convulsioni tonico-cloniche negli arti ; dilatazione pupillare ; insensibilità completa, anche alla testa.

Ore 12. — Le convulsioni si ripetono, ma sono di breve durata. La respirazione si fa superficiale e rara ; le pulsazioni cardiache sono debolissime, rare e aritmiche.

Ore 12,2. — Morte.

Esperienza VII.

Cagna gravida di kgr. 6, digiuna da 24 ore.

Alipina gr. 0,05 per kgr. del peso (gr. 0,30 sciolti in cmc. I di acqua distillata).

Ore 14,15. — Iniezione dorsale inferiore, previa fuoruscita di 8 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo. Immediatamente dopo si slega la'nimale e si nota : paralisi completa del treno posteriore ; treno anteriore in preda a fortissime convulsioni tonico-cloniche ; abbondantissima salivazione.

Di mano in mano la respirazione dell'animale si fa sempre più rara e superficiale, l'azione del cuore sempre più debole, e alle :

Ore 14,23. — Si ha la morte dell'animale.

Esperienza VIII.

Cane bianco di kgr. 3,600, digiuno da 24 ore.

Alipina gr. 0,05 per kgr. del peso (gr. 0,18 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 15,8. — Iniezione dorsale inferiore, previa fuoruscita di 12 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo.

Appena slegato l'animale, si nota paralisi completa del treno posteriore.

Ore 15,10. — Lieve spasmo agli arti anteriori, non duraturo ; continui movimenti di deglutizione ; non si ha perdita di saliva.

Ore 15,13. — Convulsioni della testa e degli arti anteriori. L'animale apre la bocca e fa dei movimenti continui con la lingua, che porta al di fuori. Disfagia.

Ore 15,15. — Si ripetono i fenomeni convulsivi. Insensibilità completa del tronco e del treno posteriore, sia alle punture che al pestamento. Punto sulla testa il cane ammicca.

Ore 15,16. — Breve accesso convulsivo nel treno anteriore, che si ripete varie volte ad intervalli piccolissimi di tempo, e si accompagna a disordinati movimenti di apertura e di chiusura della bocca. La respirazione è superficiale, e così pure molto debole è l'impulso cardiaco.

Ore 15,20. — Morte dell'animale.

Dalle esperienze sopra esposte si vede ben chiaramente che con le iniezioni endo-rachidiche di alipina la paralisi motoria precede in ogni caso la paralisi della sensibilità. Con la dose di 2 ctgr. di alipina per kgr. di animale l'anestesia si diffonde specialmente quando la iniezione vien fatta rapidamente.

Rilevasi altresì che sin dalle più piccole dosi (1ctgr. di alipina per kgr.), si manifestano fenomeni di eccitazione centrale, che già con le dosi di 2 ctgr. per kgr. si traducono in forti e violente convulsioni. Con 3 ctgr. per kgr., oltre ai fatti notati, si ha respirazione superficiale, estrema debolezza cardiaca e finalmente la morte dell'animale in un tempo non molto lungo. Aumentando la dose a 5 ctgr. per kgr. la morte si avvera assai rapidamente.

A differenza quindi della stovaina, di cui, come ebbe a notare il Dr. NICOSIA, si possono iniettare fino a 7 ctgr. per kgr. del peso, avendosi il completo ristabilimento dell'animale, l'alipina riesce mortale a dose di poco superiore a quella attiva. Essa quindi riesce, almeno per i cani, assai più tossica della stovaina. Devo far rilevare che, nei casi in cui il cane ritorna al normale, il ristabilmento vien sempre preceduto da brivido intenso, duraturo e diffuso, come pure deve rilevarsi la incapacità degli animali a guaire, anche sommessamente, per un tempo abbastanza lungo dopo la iniezione. La capacità a guaire non si ripristina se non dopo la ricomparsa della sensibilità dolorifica, per saggiare la quale ho usato sempre la precauzione di tenere bendati gli animali.

Il NICOSIA fece rilevare nel suo lavoro la notevole influenza che la posizione che si dà all'animale, al quale si praticano le iniezioni endorachidiche di stovaina, spiega sulla diffusione dell'anestetico nel canale rachidico. Anche io ho fatto una serie di esperienze iniettando dosi diverse di alpina nel canale vertebrale, sempre nella regione dorsale inferiore, tenendo gli animali in posizione verticale a testa in giù.

CANI IN POSIZIONE VERTICALE A TESTA IN GIÙ.

Esperienza IX.

Cane di kgr. 6,200, digiuno da 24 ore.

Alipina gr. 0,01 per kgr. del peso (gr. 0,06 + sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 12,6. — Iniezione, previa fuoruscita di 12 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo.

Subito fatta la iniezione si mette l'animale a testa in giù.

Ore 12,8. — Sensibilità alquanto ottusa al treno posteriore.

Punto sulla testa il cane ammica. Dilatazione pupillare; lieve salivazione.

Ore 12,10. — Sempre ottusa la sensibilità al treno posteriore; l'animale fa energici movimenti per liberarsi dalla posizione in cui si trova e guaisce; spesso si lecca. Coscienza perfettamente integra.

Ore 12,13. — Insensibilità nel treno posteriore, sul dorso ed anche nel treno anteriore. Continua la salivazione.

Ore 12,15. — Rigidità ai muscoli della nuca; salivazione più abbondante.

Ore 12,16. — Spasmi alla testa. L'animale si agita per liberarsi dalla posizione in cui si trova.

Ore 12,18. — Di quando in quando osservasi qualche sussulto limitato alla testa. Alle punture sulla testa spesse volte non si ha reazione apprezzabile. Salivazione più profusa: la saliva cola a gocce. La coscienza è sempre integra.

Ore 12,21. — Si slega l'animale. Notasi che il treno posteriore rimane inerte; l'animale cerca di puntellarsi sugli arti anteriori e tiene la testa sollevata. La coscienza è sempre integra. Pestandogli fortemente le gambe posteriori il cane fa movimenti di difesa e guaisce sommessamente.

Ore 12,24. — Mettendo l'animale in piedi non è capace di reggersi e cade pesantemente sul fianco; fa frequenti movimenti di deglutizione; lievi spasmi alla testa ed agli arti anteriori.

Ore 12,26. — Sensibilità nei punti sopra detti molto ottusa, ma non più assente. Spasmi agli arti anteriori, specie al sinistro. Anche l'arto posteriore sinistro è in leggero spasmo.

Ore 12,30. — Il cane fa dei tentativi per rialzarsi, ma non riesce a mettersi in piedi. Spasmi alla testa ed agli arti anteriori, ma di breve durata. L'animale si lecca; sollevato non riesce a sostenersi in piedi e ricade sul fianco.

Ore 12,32. — Lievi spasmi alla testa; sensibilità migliorata.

Ore 12,35. — Il cane reagisce vivamente al pestamento della coda e degli arti ed alle punture. Brevi, ma frequenti spasmi degli arti anteriori e della testa. Sollevato, il cane si regge per breve tempo sugli, ma poi ricade.

Ore 12,37. — L'animale fa dei tentativi spontanei per rialzarsi. Salivazione notevole. Tremori diffusi al tronco ed alla testa.

Ore 12,45. — Il cane si regge sugli arti e si muove barcollando per breve tempo, dopo di che è costretto ad accasciarsi; guaisce. Continui tremiti alla testa (che l'animale muove in senso ondulatorio) ed anche nel treno anteriore.

Ore 12,50. — L'animale si leva spontaneamente e barcollando gira di quà e di là con andatura spastica. Offertogli del pane, lo mangia.

Ore 12,55. — L'animale guaisce: ha continui spasmi muscolari, diffusi a tutto il corpo. Si regge assai meglio sugli arti.

Ore 13. — L'animale, all'infuori di un tremito diffuso, si presenta quasi del tutto normale nei riguardi del movimento e della sensibilità.

Si sospende l'osservazione.

Esperienza X.

Cane del peso di kgr. 6, digiuno da 24 ore.

Alipina gr. 0,02 per kgr. del peso (gr. 0,12 sciolti in cmc. 1 di soluzione fisiologica).

Ore 10,40. — Iniezione dorsale inferiore, previa fuoruscita di 10 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo. L'iniezione vien fatta rapidamente.

Subito si mette l'animale a testa in giù.

Ore 10,44. — Insensibilità diffusa in tutto il corpo, tranne che alla testa. Lieve rigidità al collo ed alla testa, con qualche piccolo movimento di oscillazione.

Ore 10,46. — L'animale non si muove più; subito viene slegato e s'inizia un'attiva respirazione artificiale, che si prolunga fino alle ore 11,5, senza che si riesca a salvare l'animale.

Esperienza XI.

Cane del peso di kgr. 6, digiuno da 24 ore.

Alipina gr. 0,02 per kgr. (gr. 0,12 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 16,19. — Iniezione, previa fuoruscita di 14 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo.

Subito si mette l'animale a testa in giù. Il cane, per sua natura irrequieto, grida e si agita vivamente.

Ore 16,24. — Il cane non si agita più, nè grida; tiene gli occhi socchiusi. Comincia ad osservarsi un accenno di rigidità ai muscoli della nuca; insensibilità completa.

Ore 16,25. — Cominciano tremiti alla testa. L'animale sta con gli occhi chiusi, quasi sonnecchiante; la coscienza è conservata, ma si nota grande tendenza al sonno.

Ore 16,27. — Il cane guaisce molto sommessamente; presenta salivazione.

Ore 16,29. — Si slega il muso all'animale che ricomincia ad agitarsi e guaisce.

Ore 16,32. — L'animale se ne sta cogli occhi socchiusi, sonnecchiante. La salivazione è intensa.

Ore 16,34. — Si slega del tutto l'animale, che rimane completamente inerte a giacere sul fianco. Si notano lievi accenni convulsivi alla testa ed all'arto anteriore sinistro, che si succedono a lenti intervalli. L'animale non risente in nessun modo il pestamento degli arti e della coda.

Ore 17,40. — Continua la salivazione. Lievi spasmi alla testa; molto ottusa, ma non del tutto mancante, la sensibilità negli arti posteriori; insensibilità completa degli arti anteriori, anche alle punture profonde. L'animale se ne sta sempre cogli occhi socchiusi, giace sul fianco destro, senza fare alcun movimento.

Ore 17. — Lieve miglioramento nella sensibilità. La coscienza è quasi normale.

Ore 17,20. — L'animale guaisce e risente il pestamento degli arti e della coda.

Ore 17,34. — Il cane è molto migliorato; fa dei tentativi per rialzarsi e guaisce fortemente. Forte spasmo degli arti.

Ore 17,45. — Tremiti diffusi a tutto il corpo; il cane guaisce sommessamente e fa dei tentativi infruttuosi per rialzarsi. Allo spasmo succede rilasciamento di tutti gli arti.

Ore 18,45. — Spasmi diffusi. L'animale non reagisce al pestamento; guaisce sommessamente. Diffuso tremore.

Ore 18,55. — Stesse condizioni.

Ore 19. — Idem. Il cane non guaisce, risente appena il pestamento; tremiti diffusi.

Ore 19,15. — Sollevato, riesce, ma a stento, a mantenersi sugli arti. Discreta miglioria. La coscienza è perfettamente integra.

Stante l'ora tarda si sospende l'osservazione.

L'indomani si trova il cane completamente ristabilito.

Le condizioni normali si mantengono ulteriormente per un periodo di diversi giorni, fin tanto che il cane non viene sacrificato per altra esperienza.

Esperienza XII.

Cane di Kgr. 5,400, digiuno da 24 ore.

Alipina gr. 0,025 per Kgr. del peso (gr. 0,135 sciolti in cmc. I di acqua distillata).

Ore 16,13. — Iniezione dorsale inferiore, previa fuoruscita di 13 goccie di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo. Subiro si mette l'animale con la testa in giù.

Ore 16,14. — Si nota insensibilità in tutto il corpo e dilatazione pupillare. Questo stato di cose perdura sino alle ore 16,28.

Ore 16,28. — Si slega l'animale, che resta a giacere inerte sul fianco ; gli arti posteriori sono in paralisi flaccida, gli anteriori in paralisi spastica. La coscienza è perfettamente integra ; la pupilla è ridiventata normale. Non vi è salivazione ; la respirazione è tranquilla.

Ore 16,29. — Il cane non risente il pestamento degli arti e della coda. E' capace di muovere la testa e l'arto anteriore sinistro.

Ore 16,30. — Movimenti di oscillazione della testa, che si succedono a brevi intervalli. L'animale giace sempre inerte sul fianco destro ; la respirazione è tranquilla.

Ore 16,31. — Persiste lo spasmo degli arti anteriori ; coscienza sempre integra. Di tanto in tanto si notano lievi movimenti della testa.

Ore 16,35. — L'animale muove entrambi gli arti anteriori ; tiene gli occhi socchiusi, non risente il pestamento della coda e degli arti posteriori.

Ore 16,40. — Stesse condizioni.

Ore 17. — Il cane guaisce ; persistono gli spasmi agli arti anteriori e la insensibilità diffusa a tutto il corpo, tranne che alla testa.

Ore 17,15. — Stesse condizioni. Ripetuti movimenti degli arti anteriori che l'animale cerca di puntellare a terra, ed anche della testa. — Insensibilità diffusa a tutto il corpo, tranne che sulla testa. — La respirazione è normale ; l'animale guaisce.

Are 17,30. — Stesse condizioni.

Ore 17,45. — Idem. Frequenti tremiti localizzati al treno anteriore, alla testa e al dorso.

Ore 18. — Persistono le medesime condizioni. L'animale fa dei tentativi infruttuosi per puntellarsi sugli arti anteriori.

Ore 18,35. — Sensibilità ottusa, ma non più mancante. Tremiti diffusi.

L'osservazione viene sospesa stante l'ora tarda. L'indomani si trova l'animale del tutto rimesso : nei giorni successivi il cane si presenta sempre normale.

Come si vede, io ebbi in una esperienza la morte dell'animale con soli due ctg. di alipina per Kgr. : nelle esperienze con due ctg. e mezzo però gli animali sopravvissero. Poichè con tre ctg. per Kgr. si ebbe costantemente la morte, anche nella posizione orizzontale, reputai perfettamente inutile ripetere le esperienza con questa dose negli animali tenuti a testa in giù.

Risulterebbe pertanto che con l'alipina non si ha quella notevole differenza nella dose tossica a seconda della posizione imposta all'animale, quale invece costantemente fu rilevata con la stovaina dal NICOSIA.

ESPERIENZE CON LA NOVOCAINA.

La Novocaina è il cloridrato di amido-benzoil-dietil-amino-etanclo.

Si presenta sotto forma di piccoli aghi cristallini fusibili a 150° C., solubili nell'acqua (1 : 1) e nell'alcool (1 : 30). La soluzione acquosa è neutra e può essere sottoposta ad ebollizione senza che subisca decomposizione.

Dalle esperienze del Bieberfeld risulta che la novocaina, anche se impiegata in soluzione concentrata, non produce fenomeni di eccitazione; risulta pure che la sua tossicità è assai più debole di quella della cocaina. Il BIENERFELD le attribuisce i seguenti vantaggi sulla cocaina:

a) Anestesia, come per la cocaina, ma tossicità 6 a 7 volte minore, ciò che permette di adoperare dosi doppie e coprire un campo operatorio più esteso.

b) Sterlizzazione immediata con l'ebollizione.

c) La durata dell'anestesia è maggiore di quella della cocaina.

La novocaina è stata bene studiata in terapia umana dal BRAUN, dal DANIELSEN, dallo SCHMIDIT, dal SACHSE e da molti altri.

Io mi son servito dalla novocauna MEISTER LUCIUS, che ho sciolto, come già dissi precedentemente, in soluzione fisiologica od in acqua distillata e che ho usato sempre previa sterilizzazione e con le dovute precauzioni. Come per l'alipina ho fatto delle esperienze con dosi crescenti di farmaco, tenendo i cani in una serie di ricerche in posizione orizzontale, in un'altra serie in posizione verticale a testa in giù.

Riferisco i protocolli di alcune esperienze.

CANI IN POSIZIONE ORIZZONTALE.

Esperienza I.

Cane di Kgr. 6,300 digiuno da 24 ore.

Novocaina gr. 0,02 per Kgr. del peso (gr. 0,13 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 15,8. — Iniezione dorsale inferiore, previa fuoruscita di 12 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo. Subito si slega l'animale e si nota paralisi completa del treno posteriore. Il cane giace sul fianco destro, tenta di rialzarsi sul treno anteriore ma non riesce a puntellare gli arti. Notasi salivazione.

Ore 15,12. — Il cane risente i pestamenti e le punture, ma non è capace di guaire. L'arto anteriore destro è in estensione spastica; la pupilla è normale.

Ore 15,15. — Spasmi continui alla testa; arti anteriori spastici; il cane risente il pestamento della coda e degli arti.

Ore 15,20. — Continuano gli spasmi alla testa; gli arti anteriori sono sempre spastici; il cane risente i pestamenti e le punture in tutto il corpo.

Ore 15,25. — Gli spasmi alla testa si sono notevolmente attenuati. Il cane risente al solito le punture ed i pestamenti; è capace di guaire. L'animale fa reiterati, ma vani, tentativi per rialzarsi. Cessata la salivazione.

Ore 15,30. — Stesse condizioni. Nei tentativi per rialzarsi il cane riesce a puntellarsi sugli arti anteriori.

Ore 15,35. — L'animale si lamenta continuamente; fa frequanti tentativi per rialzarsi. Notasi un lieve spasmo agli arti posteriori.

Ore 15,40. — Il cane puntella discretamente gli arti anteriori sul terreno e riesce a muoversi trascinando il treno posteriore. La sensibilità è ottusa sul dorso e sui fianchi; conservata benissimo sugli arti anteriori e

sulla testa. Messo in piedi l'animale riesce a reggersi per alcuni istanti sugli arti, ma poi ricade.

Ore 15,45. — Brividi diffusi a tutto il corpo.

Ore 15,55. — L'animale riesce a sollevarsi da solo ed in certo qual modo a muoversi: si notano sempre fremiti diffusi in tutto il corpo.

Ore 16. — Le condizioni dell'animale sono molto migliorate: la deambulazione è però barcollante, simile a quella di un ubbriaco.

Ore 16,7. — Miglioramento sempre più accentuato, sia nei ruguardi della sensibilità che della motilità.

Ore 16,40. — Il cane può dirsi tornato nelle condizioni normali e così si mantiene nei giorni successivi.

Esperienza II.

Cagna di Kgr. 7, ligiuna da 24 ore.

Novocaina gr. 0,03 per Kgr. del peso (gr. 0,21 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 16,30. — Iniezione dorsale inferiore, previa fuoruscita di 14 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo. Subito slegato l'animale, si nota paralisi completa del treno posteriore.

Ore 16,33. — Notasi insensibilità del tronco e dell'arto posteriore destro; la sensibilità dell'arto posteriore sinistro è molto ottusa, ma non spenta. L'animale giace sul fianco destro.

Ore 16,35. — Gli arti anteriori sono in estensione spastica; lievi spasmi della testa. Coscienza integra.

Ore 16,37. — Insensibilità diffusa agli arti anteriori. L'animale fa di tanto in tanto dei tentativi inutili per rialzarsi, riesce solo ad annaspare il terreno. Punto sulla testa ammica.

Ore 16,40. — Il cane non risente il pestamento degli arti e della coda nè le punture. Si ha scarsa salivazione; la coscienza è sempre integra.

Ore 16,47. — L'animale giace inerte sul fianco destro. La respirazione è tranquilla, l'insensibilità è completa.

Ore 16,52. — Lievi, ma continui spasmi della testa. La sensibilità è nelle stesse condizioni. La salivazione è alquanto più profusa.

Ore 17. — Gli spasmi della testa continuano, talora lievemente più accentuati. Gli arti anteriori sono in lieve estensione spastica; la sensibilità è nelle stesse condizioni; l'animale giace sempre inerte sul fianco destro; sempre moderata salivazione.

Ore 17,8. — Stesse condizioni.

Ore 17,20. — Gli spasmi alla testa persistono, ma ad intervalli più lunghi. Si ha sempre moderata salivazione. La motilità e la sensibilità sono nelle stesse condizioni. Coscienza sempre integra.

Ore 17,35. — Sono cessati gli spasmi della testa; il cane comincia a muovere l'arto anteriore destro (il sinistro è sempre in estensione spastica).

Ore 17,45. — L'animale muove anche l'arto anteriore sinistro. Si notano tremiti diffusi.

Ore 18,10. — Arti posteriori sempre insensibili. La sensibilità è ancora ottusa, ma non più assente nel treno anteriore; cessata la salivazione. La coscienza è sempre integra.

Ore 18,25. — Il cane comincia a risentire pure nel treno posteriore.

Ore 18,35. — L'animale può puntellarsi sugli arti anteriori; risente sempre meglio gli stimoli sugli arti posteriori. Ad intervalli si notano forti spasmi degli arti anteriori, specie del destro.

Ore 18,45. — Sempre più migliorate le condizioni della sensibilità. Sollevando il cane, questo non riesce a sostenersi che sui soli arti anteriori.

Stante l'ora tarda si sospnede l'osservazione.

L'indomani si trova il cane quasi rimesso, ma il treno posteriore si presenta molto debole ; infatti il cane si regge male sugli arti posteriori, tano da non riuscire a salire bene i gradini. La sensibilità è del tutto normale. La debolezza del treno posteriore, si mantiene, ma sempre man mano meno accentuata, nei giorni successivi, fino al decimo dopo la iniezione.

Esperienza III

Cane di Kgr. 3,300, digiuno da 24 ore.

Novocaina gr. 0,03 per Kgr. del peso (gr. 0,10 sciolti in cmc. I di acqua distillata).

Ore 16. — Iniezione dorsale inferiore, previa fuorus scita di 5 gocce di liquido cefalo-rachidiano (di una lievissima tinta sanguigna). L'animale durante la puntura si mostra inquieto e grida. Subito si slega l'animale, che si regge su tutti e quattro gli arti, mostrando però una notevole debolezza si accentua sempre più : l'animale vacilla nel muoversi.

Ore 16,5. — Il cane trascina già il treno posteriore che è quasi completamente paralitico. La sensibilità si mantiene in tutto il corpo ; la coscienza è perfettamente integra.

Ore 16,8. — L'animale giace sul fianco e fa ripetuti tentativi per rialzarsi, che riescono vani. La sensibilità mostrasi ottusa, specie alle punture, in tutto il corpo tranne che sulla testa.

Ore 16,10. — Sul dorso notasi completa insesibilità ; si ha salivazione.

Ore 16,12. — Tentativi inutili per rialzarsi. L'animale giace sul fianco, col treno posteriore completamente paralitico, coscienza perfettamente integra. Risentiti ancora i pestamenti e le punture della coda e degli arti. Spasmi negli arti anteriori.

Ore 16,16. — Insensibilità al dorso, all'addome ed al treno anteriore, tranne che alla testa. Il cane guaisce sommessamente. Lievissimi spasmi alla testa ed agli arti anteriori.

Ore 16,25. — Gli spasmi alla testa ed agli arti anteriori si rendono più accentuati (per numero e per intensità) ; l'animale giace sempre sul fianco sinistro e fa talora dei tentativi per rialzarsi. Il treno posteriore è sempre in completa paralisi. Persiste un modico grado di salivazione. Risente ancora, ma in minor grado, i pestamenti della coda e degli arti posteriori, mentre si mantiene completa l'insensibilità del treno anteriore.

Ore 16,40. — Stesse condizioni. Persiste la salivazione. Coscienza sempre integra.

Ore 16,55. — Si iniziano dei tremiti generali. Il cane risente meglio gli stimoli sulla coda e sugli arti posteriori ; sensibilità ottusa, ma non più assente, nel treno anteriore. Il cane fa dei tentativi per rialzarsi ; riesce a puntellare gli arti anteriore e muove anche i posteriori.

Ore 17. — L'animale riesce a sollevarsi su tutti gli arti, ma vacilla. Continua un progressivo miglioramento della sensibilità.

Ore 17,25. — Il cane è quasi del tutto rimesso ; persiste un po' di tremito diffuso.

L'indomani si trova il cane del tutto ristabilito.

Esperienza IV.

Cagna di Kgr. 9,100, digiuna da 24 ore.

Novocaina gr. 0,04 per Kgr. del peso (gr. 0,36 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 15,40. — Iniezione dorsale inferiore, previa fuoruscita di 10 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo. (N. B. — L'iniezione vien fatta rapidamente). Subito si slega l'animale, che momentaneamente si regge benissimo in piedi.

Ore 15,41. — Si comincia an notare spiccata debolezza del treno posteriore, per cui dopo pochi altri secondi, l'animale non potendosi reggere, cade a terra e resta a giacere sul fianco sinistro.

Ore 15,42. — L'animale fa varii tentativi per rialzarsi, ma riesce a puntellare solo gli arti anteriori. Poco dopo si osserva completa paralisi degli arti posteriori. La sensibilità è alquanto ottusa nel treno posteriore.

Ore 15,45. — Insensibilità alle punture al dorso, all'addome ed in tutto il treno posteriore: la cagna però risente il pestamento degli arti posteriori. Guaisce sommessamente.

Ore 15,50. — Lievi spasmi alla testa ed agli arti anteriori, che si vanno intensificando. Insensibilità in tutto il corpo, tranne che alla testa. Coscienza sempre integra. Arti anteriori in estensione spastica; non ha salivazione.

Ore 15,55. — Frequenza respiratoria aumentata di molto. Notasi salivazione. Continuano gli spasmi.

Ore 16,5. — La salivazione è intensa; persistono gli spasmi alla testa, che si susseguano a brevi intervalli e si accompagnano a lievi movimenti dell'arto anteriore destro. Persistono invariate le condizioni della sensibilità.

Ore 16,15. — Spasmi notevoli negli arti anteriori; continuano quelli della testa, ed alcuni assai intensi. La sensibilità è nelle identiche condizioni. La salivazione è sempre intensa; la respirazione assai meno frequente.

Ore 16,25. — L'animale fa dei tentativi per rialzarsi ma riesce solo a sollevare la testa e ad annaspare il terreno con gli arti anteriori.

Ore 16,35. — Persiste la salivazione; l'insensibilità è sempre completa negli arti e in tutto il tronco. Arti anteriori in estensione spastica.

Ore 17. — Persistono le stesse condizioni.

Ore 17,5. — L'animale guaisce sommessamente. Fa replicati tentativi per rialzarsi; s'inizia un tremolio diffuso.

Ore 17,15. — Persiste il tremolio. L'animale comincia a risentire debolmente il pestamento di tutti gli arti e della coda; la sensibilità alla puntura è nelle identiche condizioni. La coscienza è sempre integra; la salivazione è scomparsa. Di tanto in tanto si accentuano gli spasmi alla testa. Notasi pure un certo grado di spasmo nell'arto posteriore destro.

Ore 17,30. — Persiste il tremito diffuso; l'animale risente meglio il pestamento della coda e di tutti gli arti; la sensibilità alle punture è ottusa, ma non più mancante. Sollevato, l'animale riesce a mantenersi su gli arti anteriori, ma non su i posteriori.

Ore 17,45. — Sollevato, riesce a mantenersi su tutti e quattro gli arti, però è molto debole il treno posteriore. L'animale è pure in grado di deambulare, presentando una andatura barcollante. La sensibilità è quasi del tutto ripristinata.

Ore 18. — La cagna è quasi in condizioni normali.

Esperienza V.

Cane di Kgr. 7,100, digiuno da 24 ore.

Novocaina gr. 0,05 per Kgr. del peso (gr. 0,35 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 16,50. — Iniezione dorsale inferiore. Sebbene l'age-cannula fosse visibilmente pieno di liquido cefalo-rachidico, questo non veniva fuori spontaneamente. Subito slegato l'animale presenta completa paralisi del treno posteriore.

Ore 16,52. — L'animale non risente il pestamento degli arti e della coda. La coscienza è integra. Insensibilità alle punture in tutto il corpo, tranne che sulla testa. Lieve salivazione.

Ore 16,55. — L'anestesia è completa: il cane comincia a fare dei movimenti di masticazione; la respirazione è superficialissima ed aritmica; il cane entra in agonia e muore dopo quattro minuti.

Espertenza VI.

Cane di Kgr. 7, digiuno da 24 ore.

Novocaina gr. 0,05 per Kgr. del peso (gr. 0,35 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 16,30. — Iniezione dorsale inferiore, previa fuoruscita di dieci gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo. Subito slegato, l'animale presenta paralisi completa del treno posteriore; gli arti anteriori sono in estensione spastica. Insensibilità allo punture ed ai pestamenti è completa, e diffusa in tutto il corpo. Sulla testa la sensibilità è molto ottusa.

Ore 16,33. — S'inizia salivazione intensa. La respirazione è superficialissima e rara. Il cane entra in uno stato agonico e muore dopo due minuti.

CANE IN POSIZION EVERTICALE A TESTA IN GIÙ.

Esperienza VII.

Cane di Kgr. 4,400, digiuno da 24 ore.

Novocaina gr. 0,03 per Kgr. del peso (gr. 0,135 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 12,10. — Iniezione, previa fuoruscita di 12 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo. Subito si mette l'animale a testa in giù.

Ore 12,15. — Notasi un'abbondante salivazione con lievi spasmi della testa. La coscienza è integra. Insensibilità diffusa, tranne che alla testa.

Ore 12,18. — Salivazione intensa; permangono le altre condizioni sopracennate.

Ore 12,25. — Si slega l'animale: si nota paralisi completa del treno posteriore, spasmo degli arti anteriori specie del destro. Il cane fa dei lievi movimenti con gli arti anteriori, come per sollevarsi. Risente il pestamento della coda e degli arti posteriori, anzi reagisce cercando di mordere; non risente però le punture nelle regioni indicate.

Ore 12,30. — Stesse condizioni. Coscienza sempre integra; arti antercori in lieve estensione spastica; lievi spasmi alla testa.

Ore 12,40. — Il cane guaisce e fa tentativi per rialzarsi cercando di puntellarsi sugli arti anteriori, ma non vi riesce. Persiste moderata salivazione. Al pestamento degli arti l'animale reagisce cercando di mordere; non sente però la puntura dello spillo. Notasi modica erezione del pene. Lievi spasmi alla testa.

Ore 13. — Persiste lo stato sopra descritto. Stimolato, il cane riesce a puntellarsi sugli arti anteriori, ma dopo pochi secondi ricade sul fianco. Punto sulla cervice ammicca. Persistente nel resto del corpo la insensibilità alla puntura.

Ore 13,5. — L'animale fa vari tentativi per rialzarsi: comincia a muovere gli arti postericri. Anche la sensibilità accenna a ricomparire nel treno posteriore.

Ore 13,10. — Il cane si solleva e cerca di sostenersi anche sugli arti posteriori, che ancra però non lo reggono. Non si nota più salivazione. Persiste la erezione del pene.

Ore 14. — Il cane è alquanto rimesso: riesce a stare in piedi e, stimolato, cammina con andatura incerta per prevalente debolezza del treno posteriore.

Ore 14,30. — Il cane è sempre più migliorato.

Ore 15. — Il cane è del tutto tornato alle condizioni normali, che si mantengono nei giorni successivi.

Esperienza VIII.

Cane di Kgr. 8,400, digiuno da 24 ore.

Novocaina gr. 0,03 per Kgr. del peso (gr. 0,25 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 16,32. — Iniezione dorsale inferiore, previa fuoruscita di 13 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo. Subito si mette l'animale a testa in giù. Il cane grida e cerca di liberarsi dai lacci che lo tengono vincolato alla doccia. Notasi salivazione.

Ore 16,34. — Affievolimento dei guaiti e movimenti di difesa meno vivi. Insensibilità alla puntura completa, tranne che alla testa. La coscienza è integra.

Ore 16,37. — L'animale non guaisce più ; pende immobile con la testa penzolona. I riflessi pupillari sono conservati ; la salivazione è aumentata ; la respirazione è superficiale (respiri 14 al minuto primo). Notansi lievi spasmi alla testa, nella quale la sensibilità è sempre mantenuta, mentre persiste insensibilità in tutto il resto del corpo.

Ore 16,47. — La coscienza è sempre integra ; gli spasmi sono accentuati. Slegato l'animale, si nota paralisi completa del treno posteriore. Il cane giace sul fianco ; fa dei lievi movimenti con gli arti anteriori, come se volesse puntellarsi sul terreno, ma non vi riesce. Persiste lieve grado di salivazione. Non risente il pestamento della coda e degli arti posteriori, debolmente quello degli arti anteriori.

Ore 16,51. — Di tanto in tanto si notano spasmi alla testa ed agli arti anteriori. La salivazione è cessata ; la respirazione è più profonda e più frequente.

Ore 17. — Insensibilità alle punture nel treno posteriore, sul dorso e sull'addome ; la testa è invece sensibile, ed un poco anche lo sono gli arti anteriori. Il cane si mostra abbattuto ; la salivazione è cessata.

Ore 17,15. — Stesse condizioni. Da questo momento si nota un lieve, ma progressivo miglioramento nello stato generale. Fino alle ore 18, in cui si sospende l'osservazione, persistono gli spasmi alla testa e le condizioni sopracennate nei riguardi della sensibilità.

L'indomani il cane si trova in buone condizioni, persistendo però debolezza del treno posteriore che riesce ancora più evidente nei movimenti di deambulazione. Tale debolezza persiste per due giorni ancora, e poi scompare.

Esperienza IX.

Cane di Kgr. 5, digiuno da 24 ore.

Novocaina gr. 0,04 per Kgr. del peso (gr. 0,20 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 16,33. — Iniezione dorsale inferiore, previa fuoruscita di 12 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo. Subito si mette l'animale a testa in giù. Il cane si lamenta, si agita, cerca di svincolarsi.

Ore 16,35. — L'animale non guaisce più ; non risente le punture in alcuna parte del corpo, tranne che sulla testa. Si nota salivazione.

Ore 16,38. — Spasmi violenti alla testa. L'animale ben testo cominica a boccheggiare.

Ore 16,40. — Morte.

Esperienza X.

Cagna di Kgr. 6,700, digiuna da 24 ore.

Novocaina gr. 0,04 per Kgr. del peso (gr. 0,27 sciolti in cmc. 1 di soluzione fisiologica).

Ore 16,57. — Iniezione previa fuoruscita di 12 gocce di liquido cefalo-rachidiano. Subito si mette l'animale a testa in giù. Notasi insensibilità completa del treno posteriore del dorso e degli arti anteriori ; s'inizia salivazione. La coscienza è conservata.

Ore 17. — Lievi spasmi della testa. La pupilla è dilatata.

Ore 17,5. — Anche sulla testa la sensibilità appare alquanto ottusa. Gli spasmi della testa sono più forti. Persiste la salivazione. Notasi iniezione congiúntivale e pericheratica. La respirazione è piuttesto superficiale.

Ore 17,15. — Persistendo le condizioni già descritte, si slega la cagna. Notasi completa paralisi di moto del treno posteriore.

Ore 17,20. — Arti anteriori in estensione spastica ; sensibilità alla punt ra nelle identiche condizioni.

Ore 17,27. — Continuano gli spasmi della testa e la salivazione. La coscienza è sempre integra. La cagna si mostra molto abbattuta e giace distesa sul fianco sinistro.

Ore 17,45. — Stesse condizioni, che si mantengono presso che immutate per circa un'altra ora.

Ore 18,50. — Iniziasi tremito diffuso in tutto il corpo. L'animale riesce a sollevarsi sul treno anteriore ed anche, sebbene più stentamente, sul ; posteriore ; non riesce a fare però alcun passo anzi subito ricade sul fianco. La insensibilità persiste.

Ore 19,5. — La motilità è migliorata ; la cagna riesce a camminare. sebbene con andatura assai barcollante. Anche la sensibilità accenna a ripristinarsi. La salivazione è scomparsa ; il tremito persiste.

Ore 19,15. — Le condizioni della motilità e della sensibilità sono di molto migliorate. La cagna può dirsi quasi del tutto ristabilita. Il tremito è scomparso.

Ore 19,30. — L'animale mostrasi quasi del tutto normale.

Come si rileva dalle esperienza anche con la novocaina, analogamente a quanto avviene con l'alipina, la paralisi di moto precede quella di senso : questa poi è più o meno estesa alle diverse regioni del corpo secondo che la dose del farmaco è più o meno elevata, a parità di ogni altra condizione (numero di gocce di liquido cefalo-spinale che si lasciano fluire prima dell'iniezione, celerità di questa, ecc.) La durata dell'anestesia è anch'essa in rapporte alla dose di anestetico impiegato. Con 5 ctg. per Kgr. del peso si ha sempre la morte dell'animale.

La novocaina quindi nei cani è meno tossica dell'alipina, che già alla dose di soli 3 ctg. per Kgr. determina la morte. Ancora più costantemente ed in modo assai più spiccato che con l'alipina, il ritorno al normale è annunziato da un tremito diffuso dall'animale, che dura abbastanza a lungo, fin quasi al completo ristabilimento.

Quanto all'influenza della posizione imposta all'animale, questa non apparve con la novocaina assai spiccata : infatti se in qualche

esperienza, tenendo gli animali verticalmente a testa in giù, si ebbe la morte con soli ctg. 4 per Kgr., in altre identiche esperienze si ebbe sopravvivenza, e con la dose di ctg. 5 per Kgr. del peso la morte fu poi l'esito costante anche nella posizione orizzontale.

ESPERIENZE CON LA TROPOCOCAINA.

Come è noto la tropococaina differisce dalla cocaina perchè nella sua molecola, invece della ecgonina (la cocaina *è* una metil-benzoil-ecgonina), si trova un nucleo stereo-isomero alla tropina: la pseudotropina.

Il sale adoperato fu il cloridrato, che si presenta in cristalli aghiformi bianchi, fusibili a 271°, facilmente solubili in acqua. Le soluzioni si conservano a lungo inalterate e si possono sterilizzare.

La tropococaina è stata largamente impiegata invece della cocainà per l'anestesia locale, per il metodo della infiltrazione ed anche per la rachianestesia.

Molti osservatori, fra i quali cito SWARZ, MEYER, NEUGEBAUR, KOPFSTEIN, KOZLOWSKY, RYDYGIER, STOLZ, TRAUTENROTH, KODER, COLOMBANI, KARAS, KUMMEL, ACH, BOSSE, ERHARDT, GILMER, DÖNITZ, MASOTTI e ANGILETTI, STRAUS, SLEYMER, sono concordi nello affermare che la tropococaina meriti la preferenza sulla cocaina che sugli altri succedanei di questo farmaco proposti per la rachianestesia, in quanto essa riesce assai meno tossica, è ben sterilizzabile, spiega azione costante.

Anche il BIER ritiene raccomandabile la tropococaina, mentre sconsiglia la novocaina e l'alipina.

Dalle ricerche sperimentali di KLOSE e VOGT, relative al soggiorno nell'organismo degli anestetici introdotti per la via rachidica, risulta pure che la tropococaina offre il vantaggio di eliminarsi in un tempo assai minore di quelle impiegato dalla novocaina e dalla stovaina. Questi sperimentatori infatti trovarono che nei conigli la tropococaina iniettata nel canale rachidico si elimina dal circolo nello spazio di 20 ore dalla iniezione, la novocaina invece dopo 40 ore e la stovaina dopo 48 ore.

Vero è che in queste esperienze di KLOSE e VOGT si è voluto concludere dalla durata della permanenza dell'anestetico in circolo a quella nel sacco durale: ma ad ogni modo i dati di questi autori hanno sempre una importanza relativa non trascurabile.

Nelle mie esperienze mi son valso del cloridrato di tropococaina Merk.

Riferisco qui appresso i protocolli di alcune delle mie esperienze.

CANI IN POSIZIONE ORIZZONTALE.

Esperienza I.

Cane di Kgr. 7,300, digiuno da 24 ore.

Tropoccaina (cloridrato) gr. 0,02 per Kgr. del peso (gr. 0,145 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 10,37. — Iniezione, previa fuoruscita di 14 gocce di liquido cefalo-rachidiano limpidissimo. Al momento della iniezione l'animale si agita, grida e defeca. Subito fatta l'iniezione si slega l'animale che continua a reggersi bene su tutti e quattro gli arti.

Ore 10,42. — Notasi accentuata debolezza del treno posteriore, per cui l'animale cammina vacaillande.

Ore 10,43. — Il cane non è più capace di reggersi sul treno posteriore e cade sul fianco destro.

Ore 10,45. — Si constata abolizione della sensibilità sul dorso e sull'addome, ottundimente di essa nel treno posteriore: la testa e gli arti anteriori si mostrano perfettamente sensibili. Al pestamento della coda e degli arti posteriori l'animale reagisce e fa anche dei tentativi infruttuosi per rialzarsi. Coscienza perfettamente integra.

Ore 10,54. — L'animale fa sempre tentativi per rialzarsi che riescono infruttuosi. Gli arti posteriori sono in paresi spastica. Le condizioni della sensibilità persistono immutate.

Ore 11,5. — L'animale è sempre nelle medesime condizioni.

Ore 11,20. — Permane la peresi spastica del treno posteriore, nel quale però la sensibilità appare assai migliorata; persiste la completa insensibilità al dorso ed all'addome. L'animale è capace di guaire sommessamente: presenta anche un po' di salivazione.

Ore 12,10. — Sul dorso e sull'addome la sensibilità mostrasi ottusa ma non piò assente.

Ore 12,15. — L'animale riesce a sollevarsi alquanto puntando fortemente gli arti anteriori sul terreno, ma presto ricade per la ancora notevole debolezza del treno posteriore. La sensibilità sul dorso e sull'addome è quasi ritornata al normale.

Ore 12,25. — Il cane è capace di reggersi anche sul treno posteriore, ma la deambulazione è assai incerta.

Ore 13. — Il cane può dirsi tornato al normale. Nel resto della giornata e l'indomani il cane mostrasi sempre in tutto normale e viene sacrificato per l'ulteriore esame istologico del midollo spinale.

La intensità e la durata della rachianestesia da tropococaina aumentano naturalmente col crescere della dose. Fino a 6 ctg. per Kgr. del peso, mantenendo gli animali durante e dopo l'iniezione nella loro posizione ordinaria, ebbi sempre la sopravvivenza col completo ristabilimento degli animali, tranne in una sola esperienza in cui con 5 ctg. per Kgr. l'animale mori. Poichè però trattasi di un solo caso non credo che si possa tenerlo in considerazione e quindi non riferisco il relativo protocollo, anche perchè con 6 ctg. per Kgr., come più appresso si vedrà, ebbi il ristabilimente degli animali tenuti in posKizione verticale a testa in giù.

Con 7 ctg. per Kgr. l'esito letale è la regola.

Valgano come esempie le seguenti esperienze :

Esperienza II.

Cane di Kgr. 5, digiuno da 24 ore.

Tropococaina (cloridrato) gr. 0,07 per Kgr. (gr. 0,35 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 14,4. — Iniezione previa aspirazione di un po' di liquido cerebrospinale che gecciolava assai stentatamente. Si slega subite l'animale, che presenta paralisi completa del treno posteriore e abbondante salivazione.

Qualche istante dopo cominciano ad esservarsi convulsioni.

Ore 14,7. — Il cane boccheggia e dopo qualche minute muore.

Esperienza III.

Cane di Kgr. 8,200, digiuno da 24 ore.

Tropococaina (cloridrato) gr. 0,07 per Kgr. gr. 0,57 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 10,5. — Iniezione, previa fuoruscita di 8 gocce di liquido cefalorachidico limpidissimo. Appena slegato, l'animale, del tutto paralitice, comincia a boccheggiare, e muore dopo qualche minuto.

Debbe però notare che qualche rara volta, anche con la dose di 7 ctg. per Kgr. si ebbe sopravvivenza dell'animale, dopo un quadre abbastanza grave di avvelenamento. Mi dispense, per brevità, dal riferire una di tali esperienze.

Passo alle esperienze fatte con la tropococaina tenendo gli animali per un certo tempo dopo l'iniezione in posizione verticale a testa in giù.

CANI IN POSIZIONE VERTICALE A TESTA IN GIÙ.

Esperienza IV.

Cane di Kgr. 6,400, digiuno da 24 ore.

Tropococaina (cloridrate) gr. 0,04 per Kgr. (gr. 0,26 sciolti in cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 17,5. — Iniezione, previa fuoruscita di 8 gocce di liquido cefalorachidiano limpidissimo. Subito si mette l'animale a testa in giù. Notasi insensibilità completa nel treno posteriore.

Ore 17,8. — Movimenti convulsivi alla testa.

Ore 17,10. — Notasi salivazione ; insensibilità diffusa a tutto il corpo, tranne che alla testa.

Ore 17,15. — La salivazione è aumentata. Continuano gli spasmi della testa e se ne notano anche negli arti anteriori.

Ore 17,20. — Si slega l'animale. Notasi paralisi completa del treno posteriore : il cane giace sul fianco destro, tenendo gli arti anteriori in estensione spastica. La coscienza è perfettamente integra.

Ore 17,30. — Il cane fa dei lievi movimenti con gli arti anteriori come se volesse rialzarsi. Persiste insensibilità in tutto il corpo, tranne che alla testa.

Ore 17,40. — Le condizioni dell'animale tanto in riguardo alla sensibilità che alla motilità sono immutate.

Ore 18. — Il cane mostra di risentire i pestamenti della coda e degli arti: riesce a sollevarsi sugli arti anteriori, ma può sostenersi in tale posizione e ricade sul fianco, mentre gli arti anteriori tornano nello stato di estensione spastica.

Ore 18,30. — La sensibilità nel rreno anteriore è quasi ripristinata. E' sempre più ottusa nel treno posteriore. Si inizia un fremito diffuso a tutto il corpo.

Ore 18,40. — Il cane sembra quasi rimesso. Si sospende l'osservazione.

L'indemani il cane si mostra completamente normale eccosi si mantiene nei giorni successivi.

Esperienza V.

Cane di Kgr. 7, digiuno da 24 ore.

Tropococaina (cloridrato) gr. 0,05 per Kgr. (gr. 0,35 sciolti cmc. I di soluzione fisiologica).

Ore 11,45. — Iniezione, previa fuoruscita di dieci gocce di liquido cefalo-rachidico. Subito si mette l'animale a testa in giù. Il cane si agita, vivamente, guaisce e fa continui movimenti con la testa. Insensibilità al dorso.

Ore 10,50. — La insensibilità è già diffusa a tutto il corpo, tranne che alla testa. Si inizia profusa salivazione. Notasi lieve erezione del pene. L'animale guaisce, ma sempre più debolmente.

Ore 11,53. — Si rileva rigidità dei muscoli della nuca: poco dopo si notano spasmi della testa. Persiste la insensibilità.

Ore 11,56. — Convulsioni tonico-cloniche accompagnate da gemiti. Sempre più accentuata la salivazione; le condizioni della sensibilità persistono immutate.

Ore 12. — Si slega l'animale, che presenta paralisi completa del treno posteriore. La pupilla è fortemente dilata; la salivazione è intensa. Le convulsioni di ripetono più violenti. L'animale non reagisce alle punture ed anche al pestamente degli arti e della coda.

Ore 12,2. — Itto cardiaco ritmico, valido, frequente. La salivazione continua; di tanto in tanto violenti attacchi convulsivi.

Ore 12,7. — Le convulsioni sono cessate. Le condizioni di sensibilità e motilità persistono invariate.

Ore 12,9. — Notasi tremore alla testa ed agli arti anteriori che si presentano in estensione spastica.

Ore 12,11. — Il cane fa dei movimenti con gli arti anteriori cercando di sollevarsi. Continua il tremore, è di tanto in anto notasi qualche spasmo della testa e degli arti anteriori.

Ore 12,14. — Il cane guaisce debolmente e fa dei movimenti di masticazione. I tentativi per rialzarsi si ripetono, ma riescono sempre infruttuosi? Gli arti anteriori continuano a mantenersi in estensione spastica.

Ore 12,40. — Stesse condizioni. Coscienza sempre integra.

Ore 12,52. — Il pestamento degli arti anteriori provoca già una lieve reazione.

Ore 13,14. — Lo stato generale del cane è alquanto migliorato; persistono la salivazione e il tremore.

Ore 13,42. — La sensibilità è migliorata: infatti il pe stamento degli arti specie degli anteriori provoca reazione; l'animale risente anche, ma debolmente, le punture, specie sul dorso: guaisce e fa continui tentativi per rialzarsi.

Ore 13,48. — Il cane riesce a sollevarsi sul treno anteriore. Continua la salivazione.

Ore 14. — La salivazione è cessata. Continua il tremore diffuso a tutto il corpo. La sensibilità è sempre migliorata.

Il miglioramento di tutte le condizioni andò facendosi sempre più manifesto col decorrere del tempo: il ritorno al normale della motilità fu successivo a quello della sensibilità.

Esperienza VI.

Cane di Kgr. 5, digiuno da 24 ore.

Tropococaina (cloridrato) gr. 0,06 per Kgr. (gr. 0,30 sciolti in cmc. 1 di soluzione fisiologica).

Ore 15,55. — Iniezione, previa fuoruscita di 12 gocce di liquido cefalo-rachidico. Subito si mette l'animale a testa in giù.

Ore 15,58. — Il cane non risente le punture in tutto il corpo, tranne che alla testa.

Ore 16. — Violenti convulsioni del treno anteriore, alle quali subentrano dei movimenti di pendolo della testa. Salivazione.

Ore 16,3. — Dilatazione pupillare. Continuano i movimenti di pendolo della testa.

Ore 16,4. — Violentissimo attacco convulsivo con abbondante emissione di bava. Sempre più intensa la salivazione.

Ore 16,10. — Si slega l'animale che resta a giacere immobile su di un fianco. Le punture et i pestamenti non provocano alcuna reazione.

Ore 16,12. — Lievi spasmi della testa.

Ore 16,20. — Le condizioni dell'animale permangono invariate.

Ore 16,25. — La salivazione si fa ancora più abbondante: la insensibilità è sempre diffusa in tutto il corpo, tranne che alla testa.

Ore 16,27. — Si inizia un tremito per tutto il corpo, ma specialmente intenso nel trono anteriore.

Ore 16,35. — L'animale comincia a risentire i pestamenti degli arti anteriori ed un po' anche quelli dei posteriori; guaisce a lungo e debolmente. La salivazione è ancora abbondante.

Ore 16,40. — Notansi lievi spasmi degli arti anteriori. La coscienza è integra.

Ore 16,50. — La salivazione è sempre abbondante; la sensibilità è notevolmente migliorata. Il cane guaisce e fa dei tentativi infruttuosi per rialzarsi.

Ore 17,10. — Il cane riesce a sollevarsi ed a muoversi, però barcollando.

Ore 17,45. — L'animale appare quasi completamente ristabilito.

Poichè, come ho già detto, con 7 ctg. per Kgr. ebbi anche di regola la morte negli animali tenuti in posizione crizzontale, reputai superfluo sperimentare con tale dose sugli animali tenuti in posizione verticale a testa in giù. Gredo di essere pertanto autorizzato ad affermare che anche per la tropococaina non si ha una sensibile differenza di tossicità secondo la posizione imposta all'animale.

La tropocacaina dunque, usata per la rachianestesia, determina nei cani un quadro qualitativamente identico a quello che si ha con le altre sostanze fin qui da me studiate: la sua tossicità però si dimostra minore.

Il compianto Dr. NICOSIA ebbe già ad affermare che con la iniezione sub-aracnoidea l'anestetico raggiunge gli elementi del midollo in modo graduale e progressivo, in dipendenza anche dalla dose, e che quindi la rachianestesia rappresenta una vera e propria anestesia midollare. Il Dr. CONSOLI in seguito ha dimostrato ciò anche per via istologica, facendo rilevare le alterazioni più o meno gravi e più o meno estese, che, a seconda della dose adoperata, si osservano negli elementi del midollo in seguito alla rachianestesia. Sperimentalmente il NICOSIA dimostrò in opposizione al Renn, che le iniezioni intramidollari di dosi piccole, ma fisiologicamente attive da stovaina (1-2 ctg. per Kgr.) non soltanto non producono nei cani la *morte immediata*, ma, dopo il solito quandro fenomenico, son seguite dal ristabilimento dell'animale, che presenta soltanto i postumi, più o meno duraturi, della ferita del midollo. Con quattro ctg. di stovaina per Kgr. il NICOSIA ebbe a volte la morte più o meno rapida, a volte però osservò anche la guarigione.

Era dunque perfettamente superflue l'insistere per tutte le sostanze da me prese in esame sulla questione del meccanismo intimo della rachianestesia, molto più che il Dr. CONSOLI ha studiato le alterazioni che con esse si determinano nel spinale. Io feci soltanto poche esperienza con la tropococaina, iniettandola direttamente nello spessore del midollo: in queste condizioni la tossicità della tropococaina diventa naturalmente maggiore, di conseguenza si abbassa la dose letale e, quando questa è raggiunta, la morte consegue ad intervallo di tempo dalla iniezione tanto più piccolo, quanto maggiore è la dose adoperata.

Come esempio riferisco una sola esperienza, nella quale, con la iniezione intramidollare di 6 ctg. di cloridrato di tropococaina per Kgr., con una dose cioè di poco inferiore a quella che riesce quasi costantamente letale per via sub-aracnoidea, si determinò la morte dell'animale dopo poco più di 7 minuti, intervallo di tempo che appare già considerevole data la rilevante grandezza della dose.

Esperienza VII.

Cane di Kgr. 7, digiuno da 24 ore.

Tropococaina (cloridrato) gr. 0,06 per Kgr. (gr. 0,42 sciolti in cmc 1,5 di soluzione fisiologica).

Si infossa l'ago-cannula nel canale rachidico nella solita posizione dorsale inferiore e si lasciano scorrere alcune gocce di liquido cefalo-rachidico, che appare limpido. Subito dopo si infigge la punte dell'ago nello spessore del midollo: il flusso di liquido immediatamente si arresta, l'animale si agita fortemente, grida, solleva la coda, urina e defeca.

Ore 11,10. — Si inietta la soluzione di cloridrato di tropococaina nello spessore del midollo.

Ore 11,12. — Slegato l'animale, si nota paralisi completa del treno posteriore. Il cane risente i pestamenti degli arti anteriori (che si mostrano in forte estensione spastica), ma non quelli dei posteriori e della coda. La coscienza è conservata.

Ore 11,14. — Forti spasmi della testa e degli arti anteriori che si intensificano sempre più fino a tramutarsi in vere e proprie convulsioni. La insensibilità alle punture ed ai pestamenti si è diffusa anche al treno anteriore.

Ore 11,15. — La pulsazione cardiaca si fa rarissima e debole; la respirazione rara e superficiale; la lingua è fortemente cianotica.

Ore 11,17. — Arresto del respiro. L'azione cardiaca continua ancora per un minuto. Malgrado si intervenga con una attivissima respirazione artificiale, non è possibile richiamare il cane alla vita.

All'autopsia, messo allo scoperto il midollo spinare, in corrispondenza del punto ove l'ago era stato infisso, è precisamente tra la 12ª vertebra dorsale e la prima lombare, si trovano le meningi perforate ed il midollo leso dalla superficie superiore fino al canale centrale.

Come risultato complessivo delle mie ricerche può dirsi che le sostanze da me studiate determinano nei cani, per la via sub-aracnoidea, un quadro qualitativamente identico a quello che il Nicosia ebbe a rilevare con la stovaina.

La tossicità delle tre sostanze da me usate è nei cani, per la via rachidica, sensibilmente diversa. Più tossica di tutte si dimostra l'alipina, che riesce già letale alla dose di 3 ctg. par Kgr. del peso. A questa segue, in scala decrescente, la novocaina, che determina la morte alla dose di 5 ctg. per Kgr. del peso. La meno tossica si dimostra la tropococaina, la cui dose letale è di ben 7 ctg. per Kgr.

Volendo stabilire un confronto anche con la stovaina; in base alle esperienze del Nicosia, può dirsi che questa è ancora meno tossica della tropococaina.

LETTERATURA.

1) BIER u. DÖNITZ. Rücken-Marksanästhesie. Münch. *Med. Wochenschr.* 51 Jahrgang, N° 14, S. 693.

2) S. NICOSIA. Sull'anestesia midollare e su alcuni problemi che vi si connettono. *Atti dell'Accademia Gioenia di Scienze naturali in Catania.* Serie 5ª, Vol. 5°.

3) G. CONSOLI. Osservazioni istologische su midolli di cani sottoposti a rachistovainizzazioni. *Atti dell'Accademia Gioenia di Scienze naturali in Catania.* Serie 5°, Vol. 6° e *Arch. internationales de Pharmacodynamie.* Vol. XXIII, fas. 1-2.

4) JONNESCU. Comptes Rendus du 11ᵉ Congrès de la Société Internationale de Chirurgie. Bruxelles, 1908. Vol. 1°. Pag. 281-304.

5) IMPENS. Ueber Lokalanästhesie. *Arch. f. die ges. Physiologie.* Bd. 110. P. 21, 1905 e *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, N° 29, 1905.

6) SORLAT. L'Alipine, nouvel anesthésique local. *Thèse de Lyon*, 1907.

7) SCHIMTT. Nouveaux anesthésiques locaux. *Revue médicale de l'Est* N° 20, 1906.

8) STEINBERG. Etude pharmacodynamique sur l'Alypine. *Thèse de Genève*, 1907.

9) KURZWELLY. Klinische Erfahrungen über Medullaranästhesie mit besonderer Berücksichtigung des Alypins. *Beiträge zur Klin. Chirurgie*, 1907, Bd. 54.

10) WIENER u. DE GRAEUWE. A propos de 100 cas d'analgésie intrarachidienne. *Journal médical de Bruxelles*, N° 15, 1907.

11) BAICH. Erfahrungen über Lumbalanästesie. *Beiträge zur Klin. Chirurgie*. Heft 1, 1906.

12) BIEBERFELD. *Medizinische Klinik.*, 1905, N° 48, pag. 1218.

13) BRAUN. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1905, N° 42, pag. 1669.

14) DANIELSEN. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1905, N° 46, pag. 2218.

15) SCHIMDT. *Ibidem*, pag. 2220.

16) SACHSE. *Deutsche Zahnärztliche Wochenschrift*, 1905, N° 45, pag. 751.

17) SWARZ. *Centralblatt f. Chirurgie*, 1901, N° 9.

18) MEYER. *Medical News*, 1901, 13 aprile.

19) KOPFSTEIN. *Wiener Klin. Wochenschrift*, 1901, N° 52.

20) KOZLOWSKY. *Perzeglad lekarski*, 1902, N° 4.

21) RYDYGIER. *Ibidem*, 1904, N° 7.

22) STOLZ. *Archiv. f. Gynecologie*, Vol. 73, N° 3.

23) TRAUTENROTH. *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1906, N° 7, pag. 253.

24) KODER. *Wiener Medic. Wochenschrift*, 1905, N° 37, pag. 1781.

25) COLOMBANI. *Ibidem*, 1905, N° 21, pag. 538.

26) KARAS. *Ibidem*, 1905, N° 20, 21.

27) KÜMMELL. *Medizinische Klinik.*, 1906, N° 43, pag. 1120.

28) BIER. *Ibidem*.

29) AOH. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1907, N° 33.

30) BOSSE. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1907, N° 5.

31) GILMER. *Münchener Medizin. Wochenschrift*, 1907, N° 38.

32) ERHARDT. *Ibidem*, 1908, N° 19-26.

33) Dönitz. *Ibidem*, 1908, N° 32.

34) Masotti e Angiletti. *Rivista Vereta di Scienze Mediche*, 1908, N° 6.

35) Strauss. *Medizinische Klinik*, 1908, N° 6.

36) Colombani. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1909, N° 39.

37) Slajmer. *Medizinische Blätter*, 1909, N° 47.

38) Klose u. Vogt. *Centralblätt für innere Medizin*, 1909.

Wirkung einiger Bittermittel (Quassin, Columbin, Condurangin, Absinthin) auf die motorischen Nervenendigungen von Fröschen

VON

A. JODLBAUER UND J. WYMER.

In der Pflanzenwelt findet sich eine grosse Zahl *stickstofffreier, bitter schmeckender Stoffe*, denen starke pharmakodynamische Wirkungen nicht zukommen und die deshalb als indifferent bezeichnet werden. Seit Alters her haben sie das Interesse der Aerzte auf sich gelenkt und werden in den Arzneimittellehren meist in einem besondern Kapitel « *Amara* » besprochen.

Ihre gemeinsame, *die Sekretion von Speichel und Magensaft steigernde Wirkung* hängt sicherlich zum Teile mit ihrem bitteren Geschmack zusammen und ist somit die Folge der Erregung der Geschmacksknospen in der Mundhöhle, der *reflektorisch* obige Wirkung folgt.

Es ist dies bewiesen durch die Versuche von BORISSOW (1). Hunden mit durchschnittenem Oesophagus wurde nach Magenausheberung und völliger Sistierung der Sekretion ein mit Tinctura Gentianae benetzter Wattebausch in den Mund gelegt und nach Aufhören des Speichelflusses eine Scheinfütterung mit Fleisch vorgenommen. In Kontrollversuchen erfolgte diese Scheinfütterung ohne Vorbehandlung mit Amara. Es zeigte sich, dass in den Versuchen mit Vorbehandlung der Magensaft bei der Scheinfütterung bedeutend reichlicher floss. Diese Angaben wurden von BONANNI (2) und anderen bestätigt.

(1) BORISSOW. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 51.363 (1904).
(2) BONANNI. *Arch. di farmacologia sperimentale e scienze affini.* 4.453 (1905).

Es ist aber die Frage noch umstritten, ob diese Stoffe neben ihrer Eigenschaft, bitter zu schmecken, nicht doch auch *andere, von dem bitteren Geschmack unabhängige gemeinsame Wirkungen* besitzen.

Für eine solche Annahme spricht einmal die von POHL gefundene *Leucocytose*; bei stomachaler Darreichung von Bitterstoffen setzt bereits nach einer Viertelstunde ein starkes Ansteigen der Zahl der weissen Blutkörperchen im zirkulierenden Blute ein. Allerdings kommt diese Wirkung auch anderen Stoffen zu, so z. B. den intensiven Riechstoffen der Früchte, den Gewürzen und einigen Alkaloiden.

Weiterhin bewirken einige Bitterstoffe nach längerer Darreichung per os auch eine *Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen* (von RAMM nachgewiesen für Cetrarin, Columbin und Exostemmin).

Ferner kommen den per os gegebenen Bittermitteln eigentümliche Nachwirkungen zu. Im Magen kommt es nach dem Verschwinden des Bittermittels aus demselben zu *vermehrter Absonderung des Magensaftes* (N. REICHMANN) (1), besonders dann, wenn ein Nahrungsreiz gesetzt wird.

Das gleiche spielt sich im Darme ab. Bringt man in *Thiry-Vellasche Darmfisteln* eine Traubenzuckerlösung mit Bitterstoffen (Quassiin, Absinthin, α- und β-Hopfenbittersäure), so ist die Resorption und die Sekretion unbeeinflusst gegenüber Kontrollversuchen ohne Bitterstoffe. Stets aber ist *Resorption und Sekretion vermehrt, wenn zwei Tage nach dem Bittermittelversuch* ein *solcher ohne Bittermittel sich anschliesst* (JODLBAUER) (2).

Weiterhin hat HEUBNER (3) und RIEDER die eigentümliche Beobachtung gemacht, dass bei Hunden, denen 15-25 Minuten vor einer Strychnindarreichung per os eine grössere Menge eines Bittermittels (0,025 g Quassin oder Tinktura Amara) gereicht wurde, die durch das *Strychnin* hervorgerufene Reflexübererregbarkeit, sowie der erste tetanische Anfall verzögert auftraten. In dieser Weise vorbehandelte Tiere überstanden die doppelte tötliche Dosis. HEUBNER und RIEDER neigen dazu, die Ursache dieser Erscheinung in der Verzögerung des Uebertrittes von Mageninhalt in den Darm zu suchen. RIEDER (4) hat durch verschiedene Versuchsanordnungen diese Vermutung zu beweisen versucht. Aus seinen gewonnenen Ergebnissen darf der Schluss gezogen

---

(1) N. REICHMANN. *Zeitschr. f. klin. Med.* 14. 177 (1888).
(2) A. JODLBAUER. *Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap.* X. 201 (1902).
(3) W. HEUBNER u. K. RIEDER. *Therap. Monatshefte.* XXIII. 310 (1909).
(4) K. RIEDER. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 63, 302 (1910).

werden, dass ***kleine Dosen von Quassin (1 mg) die Peristaltik fördern.*** Ob grosse Dosen (25 mg) dieselben hemmen, ist nicht sicher bewiesen.

Gelegentlich einer Untersuchung über die Allgemeinwirkungen und tötlichen Dosen einiger Bittermittel bei Fröschen (R. temporaria) fiel dem einen von uns (J.) auf, dass nach Injektion alkoholischer Quassinlösung die Tiere wie tot dalagen, während das Herz kräftig wenn auch etwas verlangsamt schlug. Nach einiger Zeit setzten die völlig erloschenen willkürlichen Bewegungen wieder ein, ebenso die Hautreflexe, und die Tiere waren vollständig erholt. Dieses Verhalten erinnert an die ***Curarewirkung*** und es wurden daher einige Bitterstoffe nach dieser Richtung einer Untersuchung unterzogen.

I. Quassin.

A) Versuche am intakten Frosche.

Die eben noch tötliche Dosis von Quassin (kristallinisches Präparat von E. MERCK, dargestellt aus dem Holze von Pikraena excelsa), für Frösche von 50 g ist 0,06 g gelöst in 0,3 ccm Alkohol, auf 1 Kilo Frosch berechnet 1,2 g. Mit wässerigen Lösungen ist nicht zu experimentieren, da die Löslichkeit des Quassin in Wasser zu gering ist. Bereits 1/4 Stunde nach der Injektion hören die willkürlichen und reflektorischen Bewegungen auf, während das Herz erst 12 Stunden darnach zum Stillstand kommt.

Die unterste Dosis, bei der eben noch deutliche Wirkungen in Erscheinung treten, ist 0,005 g, gelöst in 0,1 ccm Alkohol, pro Frosch von ca. 50 g. Nach etwa 1 Stunde sind die willkürlichen Bewegungen stark eingeschränkt und die Frösche ertragen die Rückenlage. Der Alkohol ist daran nicht beteiligt, wie grössere Reihen von Kontrollversuchen bewiesen.

Die niederste Dosis, die zum vollständigen Erlöschen der willkürlichen und reflektorischen Bewegungen führt, liegt bei 0,01 g, gelöst in 0,1 ccm Alkohol. Der Zustand der Anaesthesie währt 16 Stunden, worauf die Tiere sich allmählich wieder vollständig erholen. Bei Injektionen grösserer Mengen dauert die Anaesthesie länger an, so bei 0,02 g ca. 40 Stunden.

Bei Freilegung des N. ischiadicus während der Anaesthesie und Reizung des Nerven mit dem DU BOIS-REYMOND'schen Schlittenapparat ist selbst bei Rollenabstand O kein Tetanus erzielbar. Es treten nur ganz schwache Muskelzuckungen auf. Bei direkter Reizung der Muskeln erweist sich ihre Erregbarkeit als unverändert.

B) Ermüdungsreihe bei Reizung des Nerven mit Einzelinduktionsschlägen.

R. BOEHM (1) verdanken wir die Feststellung, dass die nervösen Apparate im Muskel gerade so ermüdbar sind wie die Muskeln selbst und der Verlauf ihrer Ermüdung im wesentlichen der gleiche ist wie der der Muskelermüdung. BOEHM injizierte Frösche mit Curarin, fertigte einige Zeit nach der Vergiftung, als noch keine vollständige periphere Lähmung vorhanden war, ein Nerv-Muskelpräparat an, reizte den Nerv mit Einzelinduktionsschlägen und sah, dass bei Reizung des Nerven der Muskel in stetig bis O abnehmender Stärke sich kontrahierte, während der Muskel selbst in diesem Momente bei direkter Reizung intakt leistungsfähig sich erwies. SANTESSON hat nach dieser Methode die Nervenendwirkungen methylierter Pyridin-, Chinolin-, Isochinal- und Thallinverbindungen studiert, Führer die des Guanidins.

Es wurden nun von uns mit dem Quassin analoge Versuche angestellt, vor allem um zu sehen, ob und wie die Wirkung kleiner Mengen von Quassin, die bei der vorhergehenden Art der Untersuchung nicht scharf in die Augen fällt, in der Ermüdungsreihe zum Ausdrucke kommt.

Bestimmte Zeit nach der Injektion in den Rückenlymphsack wurden die Frösche dekapitiert, ein Nervmuskelpräparat hergestellt (N.ischiadicus mit M.gastrocnemius), der Nerv auf Ludwigsche Elektroden gelegt und der Muskel an seiner Sehne mit 20 g belastet.

Gereizt wurde mit dem Du Bois-Reymond'schen Schlittenapparat unter Ausschaltung des Wagner'schen Hammers bei Rollenabstand von 30 cm. Als Elektrizitätsquelle diente eine Akkumulatoren-Batterie von 6 Volt Spannung. Der benutzte Schreibhebel vergrösserte 4 fach.

Leider fehlte uns eine Abblendungsvorrichtung. Doch führte bei Verwendung eines Unterbrechers mit breiter Berührungsfläche mit äusserst wenig Ausnahmen nur die Oeffnung des Stromes zur Muskelkontraktion.

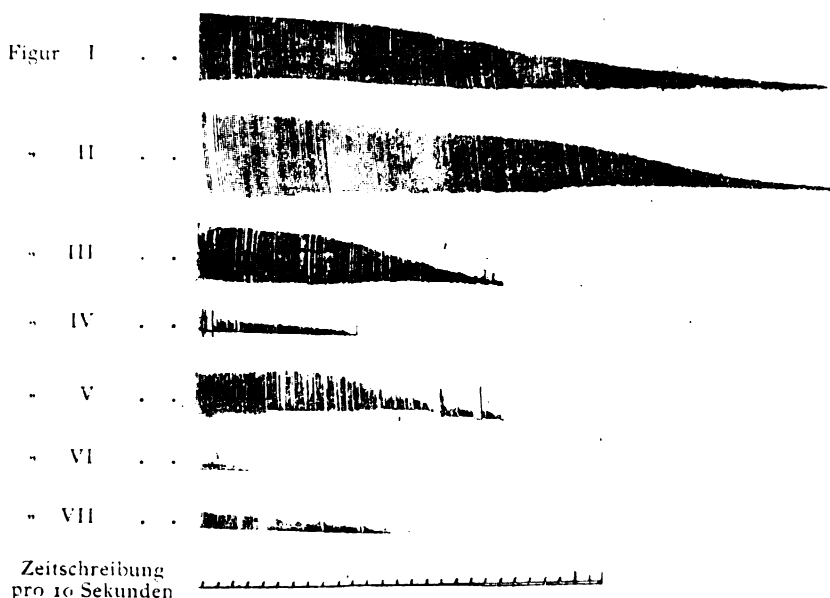
In der Tabelle I sind Figur 3 und 5 die Ermüdungsreihen von Fröschen, denen 0,005 g Quassin subkutan injiziert wurde und zwar 1/2 Stunde (Figur 3) respektive 24 Stunden (Figur 5) vor dem Versuche.

Figur 4 und 6 sind die Ermüdungsreihen von Fröschen, die 0,006 g Quassin erhielten und zwar wiederum 1/2 Stunde (Figur 4) respektive 24 Stunden (Figur 6) vor dem Versuche. Figur 7 bezieht sich auf ein Tier, das in der gleichen Weise wie Figur 6 vorbehandelt war, nur wurde hier mit Rollenabstand von 10 cm gereizt.

(1) R. BOEHM. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 35, 9 (1895).

Figur 1 ist die Ermüdungsreihe eines nicht injizierten, Figur 2 die eines 1/2 Stunde vor dem Versuche mit 0,4 ccm 33 %igem Alkohol injizierten Frosches.

TABELLE I.



Somit genügt die Menge von 0,005 g Quassin bei Fröschen von 50 g, um eine ausgesprochene Aenderung in der Ermüdungskurve herbeizuführen. Sobald die einzelnen Muskelkontraktionen anfangen kleiner zu werden, nähert sich die Kurve sehr rasch dem Nullpunkte. In diesem Momente ausgeführte direkte Muskelreizungen führen zu normalen Kontraktionen. Es muss somit eine Wirkung des Quassins auf die Nervenendapparate vorliegen.

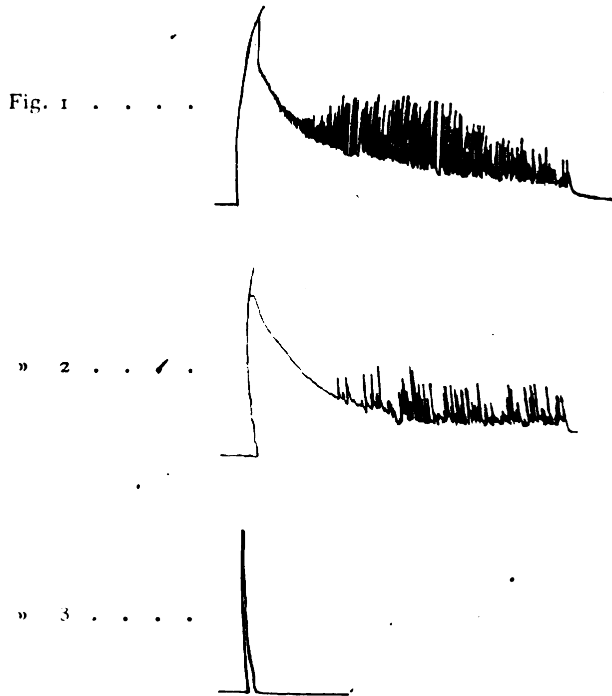
c) Ermüdungskurve bei Dauerreizung des Nerven.

Die Frösche erhielten 0,0066 g Quassin gelöst in 0,4 ccm 33 %-igem Alkohol in den Rückenlymphsack injiziert. 24 Stunden darnach wurde das Nervmuskelpräparat hergestellt und in derselben Anordnung wie bei b, jedoch unter Benutzung des Wagner'schen Hammers der Nerv gereizt. Der tetanisierende Reiz dauerte ununterbrochen bis zur Erschlaffung des Muskels an.

Der Ablauf der Ermüdung nach Quassin ist in Figur 3, Tabelle II,

wiedergegeben ; Figur I zeigt die Ermüdung eines nicht injizierten. Figur 2 die eines mit 0,4 ccm 33 %igem Alkohol injizierten Frosches.

TABELLE II.



Während bei dem nicht mit Quassin vergifteten Präparate der kontrahierte Muskel äusserst langsam in seine Ruhelage zurückkehrt, vollzieht sich der Abfall bei dem injizierten Präparate sehr rasch. Auch fehlen hier die bei den Normalversuchen während der Ermüdung auftretenden kleinen einzelnen Kontraktionen.

D) Versuche am Läwen-Trendelenburg'schen Präparat.

An dem in bekannter Weise (1) hergestellten Präparate wurde die Wirkung des Quassins bei direktem Einlauf in die Gefässe untersucht. Die Durchströmung erfolgte unter einem Druck von 15 cm Wasserhöhe. Der Lumbalplexus lag auf Ludwig'schen Elektroden,

(1) Siehe TRENDELENBURG.

in der Oberschenkelmuskulatur steckten Nadelelektroden zur direkten Reizung des Muskels.

Es wurde nun der Rollenabstand des Du Bois-Reymond'schen Schlittenapparates bestimmt, der bei Nervenreizung eben noch Tetanus hervorrief, sowie der, welcher bei direkter Muskelreizung den Muskel eben noch zur Kontraktion brachte.

Versuch I.

0,1 g Quassin wurde in 2 ccm Alkohol gelöst, die Lösung sodann mit 38 ccm Ringerlösung verdünnt. Somit ist die Konzentration des Quassins 0,25 %.

Minuten nach Beginn der Durchströmung :	Nerv-Reizung : Tetanus bei Rollenabstand :	Muskel-Reizung : Muskelkontraktion bei Rollenabstand :	Pro Minute durchfliessende Tropfen :
0	24	9	23
5	10	9	23
10	Bei 0 kein Tetanus mehr	9	23

Versuch II.

0,1 g Quassin wurde längere Zeit bis zur Lösung mit 200 ccm Wasser gekocht, sodann wurden nach dem Erkalten die in der Ringerlösung vorhandenen Salze in entsprechender Menge zugesetzt. Somit ist die Quassin-Konzentration 1 :2000.

Minuten nach Beginn der Durchströmung :	Nerv-Reizung : Tetanus bei Rollenabstand :	Muskel-Reizung : Muskelkontraktion bei Rollenabstand :	Pro Minute durchfliessende Tropfen :
0	26	8	28
15	22	8	24
30	10	8	23
45	Bei 0 kein Tetanus mehr	8	22

Nachdem der Zustand erreicht war, dass selbst bei Rollenabstand O kein Tetanus mehr eintrat, wurde die Quassinlösung durch Ringerlösung ersetzt. Nach 1 Stunde war das Präparat wieder vollständig erholt. (Tetanuseintritt bei Rollenabstand 26).

Versuch III

0,01 g Quassin wurde in 100 ccm kochendem Wasser gelöst, dann nach dem Erkalten die Salze der Ringerlösung zugesetzt. Die Quassinkonzentration war somit 1 :10.000.

Minuten nach Beginn der Durchströmung :	Nerv-Reizung : Tetanus bei Rollenabstand :	Muskel-Reizung : Muskelkontraktion bei Rollenabstand :	Pro Minute durchfliessende Tropfen :
0	23.5	7	28
120	22.5	7	26
240	17.0	7	24
300	Bei 0 kein Tetanus mehr	7	22

Bei Durchströmung reiner Ringerlösung erholte sich das Präparat nach 1 1/2 Stunden.

Lösungen von 1 : 10.000 genügen bei dieser Art der Injektion, um die Nervenendigung nach 4 Stunden vollständig zu lähmen, während die Erregbarkeit des Muskels selbst unverändert bleibt. Die Wirkung ist durch 1 1/2 stündiges Ausspülen mit Ringerlösung rückgängig zu machen. Je höhere Konzentrationen verwendet werden, um so rascher tritt die Nervenendwirkung ein, so in Konzentration von 1 : 400 bereits nach 10 Minuten.

II. Columbin.

Columbin ist selbst in Alkohol so schwer löslich, dass, um Wirkungen am ganzen Tiere zu erzielen, viel zu grosse Mengen des Lösungsmittels nötig wären. Dass der Körper ausserdem sehr wenig giftig ist, geht aus Versuchen mit Fischen hervor, die in Lösungen von 1 : 6000 in Wasser ungestört weiterleben.

Dass aber dem Columbin Wirkungen auf die motorischen Nervenendigungen zukommen, ähnlich wie dem Quassin ergeben die folgenden Versuche.

Versuche am Läwen-Trendelenburg'schen Präparat.

0,1 g wurde bis zur Lösung mit 160 ccm Wasser gekocht. Nach dem Erkalten wurden die Salze, die in der Ringerlösung enthalten sind, zugesetzt. Die Columbin-Konzentration ist somit 1 : 1600.

Minuten nach Beginn der Durchströmung:	Nerv-Reizung: Tetanus bei Rollenabstand:	Muskel-Reizung: Muskelkontraktion bei Rollenabstand:	Pro Minute durchfliessende Tropfen:
0	24	9	22
60	22.5	9	22
120	17 5	8 5	18
180	17 0	8 5	19
240	Bei 0 kein Tetanus mehr	8 5	10

Nach Durchspülung mit reiner Ringerlösung kam nach 2 1/2 Stunden wiederum Tetanus zustande bei Rollenabstand 24.

Ergänzend zu diesem Versuche mit 4 stündiger Durchströmung sei erwähnt dass nach dieser Zeit bei Rollenabstand O zwar kein Tetanus mehr zu erzielen war, jedoch die Zehen noch etwas zuckten, was nach 2-3 mal wiederholter Reizung ebenfalls ausblieb.

III. Condurangin.

a) Versuche am ganzen Frosch.

Frösche zeigen nach Injektion von 0,02 g Condurangin (0,4 g pro Kilo Tier) gelöst in 0,1 ccm Alkohol motorische Unruhe und Reflexübererregbarkeit und es fällt auf, dass die hinteren Extremitäten der Tiere bei jedem Sprunge eine gewisse Zeit ausgestreckt bleiben. Unter Auftreten von Zuckungen sistiert 5-6 Stunden nach der Injektion die Atmung und es erlöschen die willkürlichen Bewegungen, sowie die Reflexe, während das Herz noch kräftig schlägt. Präpariert man zu dieser Zeit den Nervus Ischiadicus frei, ligiert central und reizt mit dem Du Bois-Reymond'schen Schlittenapparat, so erfolgt selbst bei Rollenabstand O kein vollständiger Tetanus mehr und es bleibt die Reizwirkung auf schwache Muskelkontraktionen beschränkt, die aber ebenfalls nach einer weiteren Reizung ausbleiben. Der Muskel selbst ist gut erregbar.

Bei Injektion der gleichen Menge Condurangin, gelöst in Wasser, tritt obiges Vergiftungsbild verzögert ein.

0,005 g Condurangin — gelöst in Wasser — (0,1 g pro Kilo Tier) führt erst nach 12 Stunden zu motorischer Unruhe, die 3-4 Tage bestehen bleibt. Unter Auftreten von Steifigkeit der hinteren Extremitäten erlischt allmählich die Atmung.

Dieses Vergiftungsbild hat JUKNA [1] bereits beschrieben. Nach ihm liegt die Dosis letalis minima bei 0,07 g pro Kilo Frosch.

Ob die starke Verminderung der Erregbarkeit des Muskels bei Reizung des Nerven auf eine Nervenendwirkung zu beziehen ist, erscheint nach obigem wahrscheinlich. Doch sei hervorgehoben, dass sie nur bei Verwendung tötlicher Dosen und erst mehrere Stunden nach Erlöschen der Atmung voll in Erscheinung tritt. Ferner sei auf die Beobachtung von JUKNA hingewiesen, dass dem Condurangin eine Wirkung auf motorischen Nerven, sowie auf die willkürlichen Muskeln zukommt, wenn diese direkt in Condurangnlösungen eingelegt werden. Nach JUKNA wird der Nerv in 1 % Lösungen anfänglich erregbarer. 35 Minuten nach der Einlegung tritt an einem Nerv-Muskelpräparat der Tetanus bei Rollenabstand von 25 cm ein, gegenüber 23,5 cm zu Beginn des Versuchs. Dann nimmt die Erregbarkeit ab und nach 3 1/2 Stunden erfolgt Tetanus nur mehr bei Rollenabstand von 18 cm. 5 % Lösungen machen den Nerv nach 2 1/2 Stunden unerregbar.

Ebenso nimmt, nach den Versuchen von JUKNA, bei Einlegung des Muskels in 0,5 % Conduranginlösung dessen Erregbarkeit anfänglich zu, welcher Zustand ca. 1 Stunde anhält (anfängliche Erregung bei Rollenabstand von 25 cm, nach 1 Stunde bei Rollenabstand von 27 cm). Später folgt eine Herabsetzung (Erregbarkeit nach 3 Stunden bei 20 cm). 5 %ige Lösungen machen den Muskel nach 1 1/2 Stunden unerregbar.

Dass es sich bei Injektionen des Condurangin in den Rückenlymphsack und den sich daran anschliessenden Erscheinungen am Nerv-Muskel-präparat nicht um Muskelwirkung handeln kann, geht daraus hervor, dass der Muskel direkt gereizt sich normal erregbar zeigt.

Auch eine Wirkung auf den Nervenstamm scheint ausschliessbar zu sein, da hierzu — wie aus den Angaben JUKNA'S hervorgeht — wesentlich höhere Konzentrationen nötig sind.

B) Versuche am Läwen-Trendelenburg'schen Präparat.

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie bei Quassin (Abschnitt I, d.). Bei Verwendung einer Konzentration 1 : 1000 zeigt sich der Muskel bei Reizung des Nerven geringer erregbar, während bei direkter Reizung seine Erregbarkeit unverändert ist. Dieser Zustand lässt sich durch Spülung mit Ringerlösung an Stelle der Condurangin-Ringer-

---

[1] G. JUKNA. Arbeiten aus d. pharmak. Inst. zu Dorpat. Herausgegeben von R. KOBERT IV. 81-159 (1890).

lösung wieder rückbilden. Es ist also auch hier eine lähmende Wirkung auf die Nervenendigungen nachzuweisen.

Geht man, um diese lähmenden Wirkungen auf die Nervenendigungen vollständig zu gestalten, zu höheren Giftkonzentrationen (1 : 200) über, so gelingt es, die Erregbarkeit des Muskels gegenüber Reizungen des Nerven vollständig aufzuheben, zugleich aber wird der Muskel selbst direkten Reizungen gegenüber weniger erregbar.

Versuch I.

Condurangin 0,1 g gelöst in 100 ccm Ringerlösung.

Minuten nach Beginn der Durchströmung:	Nerv Reizung: Tetanus bei Rollenabstand:	Muskel-Reizung: Muskelkontraktion bei Rollenabstand:	Pro Minute durchfliessende Tropfen:
0	22	9	26
15	21	9	26
30	17	9	25
90	12	9	21

Nach 2 stündiger Durchspülung mit Ringerlösung erfolgte Tetanus wieder bei Rollenabstand von 20 cm.

Versuch II.

Condurangin 0,5 g, gelöst in 200 ccm Ringerlösung.

Minuten nach Beginn der Durchströmung:	Nerv-Reizung: Tetanus bei Rollenabstand:	Muskel-Reizung: Muskelkontraktion bei Rollenabstand:	Pro Minute durchfliessende Tropfen:
0	23	9	22
10	23	9	21
20	24	9	22
40	28	9	18
180	0	5	16

Nach 2 stündiger Durchspülung mit reiner Ringerlösung war auch der Muskel direkt gereizt unerregbar. Eine Erholung trat nicht mehr ein.

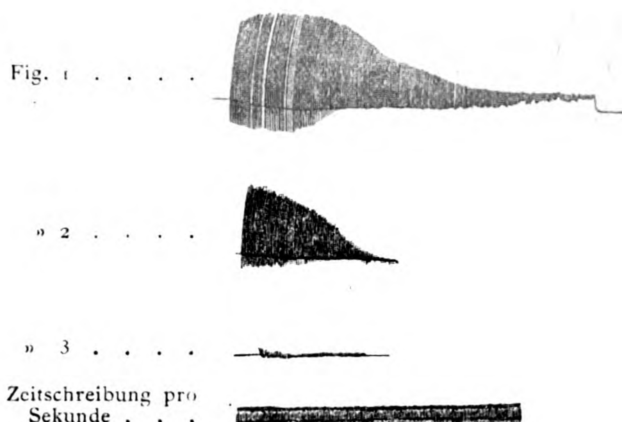
c) Ermüdungsreihe bei Reizung des Nerven mit Einzelinduktionsschlägen.

Die Versuchsanordnung ist die gleiche wie bei Quassin (Abschnitt I, c). Bei Injektion von 0,005 g (0,1 g pro Kilo Frosch) und 12 stündiger Einwirkung fällt an der Ermüdungsreihe nichts besonderes auf; nur die Höhe der anfänglichen Hebelausschläge ist grösser als normal.

Bei Injektion der gleichen Menge, jedoch 96 stündiger Einwirkungsdauer fallen ebenfalls die grossen Hebelausschläge zu Beginn der Reihe auf. Das Kleinerwerden der Kontraktionen setzt hier bedeutend rascher ein als in Kontrollversuchen. In dem Zeitpunkte, in dem bei letzteren die Abnahme ca. 50 % beträgt, beträgt sie bei dem injizierten Präparat bereits 78 %.

Eine Ermüdungskurve nach Injektion von 0,015 g (0,3 g pro Kilo Frosch) und 24 stündiger Einwirkungsdauer ist in Tabelle III, Figur 1 abgebildet, eine weitere nach Injektion von 0,1 g (2,0 g pro Kilo Frosch) und 16 stündiger Einwirkungsdauer in Figur 2. Dass die Grösse dieser Conduranginwirkung von individuellen Verschiedenheiten (resp. Verschiedenheiten in der Resorption) beeinflusst wird, soll Figur III zeigen, die eine Ermüdungsreihe eines 50 g schweren Frosches wiedergibt, der 0,05 g Condurangin injiziert erhielt und bereits nach 3 Stunden — somit zu einer Zeit, in der bei anderen Individuen die Giftwirkung noch wenig ausgebildet war — zum Versuche kam. Hier wurde der Nerv ausnahmsweise bei Rollenabstand O gereizt, da schwächere Ströme zu keiner Reaktion führten. Die Muskeln selbst waren bei direkter Reizung in allen Versuchen gut erregbar, selbst wenn vom Nerv aus keine Muskelkontraktion mehr zu erzielen war.

TABELLE III.



Dem Condurangin dürfte somit eine lähmende Wirkung auf die Nervenendigungen zukommen, vielleicht mit Vorangang einer Erregung. Allerdings sind zum Zustandekommen dieser Lähmung Giftmengen nötig, die den letalen Dosen nahekommen. Einwandfrei ist diese lähmende Wirkung bei den Durchströmungsversuchen nachweisbar. Gegen die Ermüdungsreihen, die ebenfalls für sie sprechen, ist der Einwand zu bringen, dass sie erst geschrieben wurden, nachdem bereits mehrere Stunden vorher die Atmung erloschen war ; das Herz schlug hierbei noch kräftig. Zur Lösung der Frage, inwieweit der Ausfall der Atmung an dem Ablauf der Ermüdungsreihe beteiligt sei, wurden Frösche in H-Atmosphäre, andere in CO_2-Atmosphäre gebracht. In ersterer trat der Atemstillstand nach 10-15 Minuten, in letzterer fast sofort ein. Die Tiere in der H-Atmosphäre wurden nach 5 Stunden dekapitiert und zum Versuche verwendet, die der CO_2-Atmosphäre nach 1 Stunde. Längere Zeit zuwarten, verbot die allmählich sich einstellende Wirkung auf das Herz. Die von diesen Tieren geschriebenen Ermüdungsreihen unterschieden sich von normalen Reihen so unwesentlich, dass die Unterschiede, welche die Condurangin-Ermüdungsreihen gegenüber normalen aufweisen, doch nur der direktion Wirkung des Condurangins auf die Nervenendigungen zuzuschreiben sind.

IV. Absinthin.

A) Versuche am ganzen Frosch.

Die Löslichkeit dieses Körpers in Wasser ist so gering, dass mit wässerigen Lösungen Giftigkeitsbestimmungen zu machen unmöglich ist. Als niederste letale Dosis erwies sich 0,05 g, gelöst in 0,2 Alkohol (somit pro Kilo Tier 1,0 g). Bezüglich dieser Angabe ist aber darauf hinzuweisen, dass das Lösungsmittel viel rascher resorbiert wird als das Absinthin, der Körper daher im Lymphsack ausfällt und nur sehr langsam resorbiert wird. Daraus erklären sich gewisse Unregelmässigkeiten in dem Wirkungsgrad. Frösche mit obiger Dosis in den Rückenlymphsack injiziert, vertragen nach 12 Stunden die Rückenlage. Die Reflexe sind herabgesetzt und erlöschen allmählich wie auch die willkürlichen Bewegungen. Nach weiteren 4-12 Stunden erlischt die Atmung, während das Herz noch gut schlägt. Präpariert man in diesem Zustande den Nervus ischiadicus frei und prüft seine elektrische Erregbarkeit, so ist sie bei der ersten Reizung kaum verändert. Es kommt zum Tetanus bei Rollenabständen des DU BOIS-REYMOND'schen Schlittenapparates, wie sie im allgemeinen bei normalen Tieren nötig sind. Nach 2-3 Reizungen mit gleicher Stromstärke tritt kein Tetanus mehr auf und es muss einige Zeit gewartet werden, bis derselbe wieder zu erzielen ist. Der Muskel zeigt dieses Verhalten nicht. POULSSON beschreibt ähnliches bei Temporariern, die mit Strychnin injiziert werden. Nachdem die Bewegungen erloschen sind, zeigt sich der Nervus ischiadicus gegenüber elektrischer Reizung als anscheinend völlig normal oder die Erregbarkeit ist um weniges herabgesetzt. Schon schwache Ströme rufen Zuckungen hervor, lässt man aber gleich darauf denselben Strom zum zweiten Male einwirken, erfolgt keine Bewegung mehr und es ist eine längere Pause nötig, bis der Muskel auf den gleichen Reiz wieder antwortet.

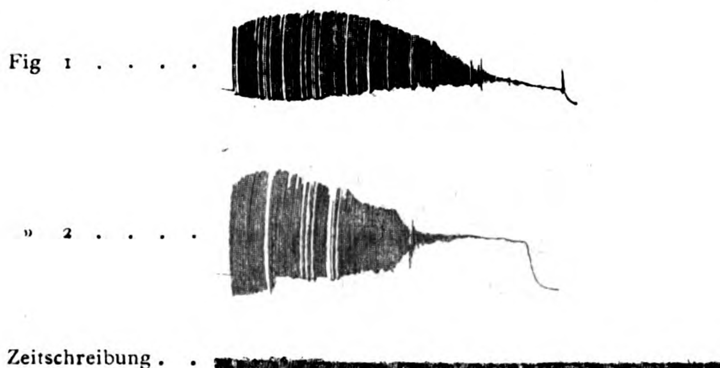
Am Läwen-Trendelenburg'schen Präparate lässt sich diese Absinthinwirkung nicht verfolgen, da der Körper hierzu zu wenig wasserlöslich ist.

B) Ermüdungsreihe bei Reizung des Nerven mit Einzelinduktionsschlägen.

Die Versuchsanordnung ist wieder die gleiche wie bei Quassin (Abschnitt I, c). Injiziert wurde 0,05 g Absinthin gelöst in 0,2 ccm Alkohol. Nach 24 Stunden, als die Atmung sistierte, während das Herz noch schlug, wurde der Frosch decapitiert und die Ermüdungsreihe geschrieben (Figur 1). Es ist ersichtlich, dass der Abfall der Reihe zum Nullpunkt viel steiler erfolgt als bei Normalversuchen.

Ferner fällt die Ausbildung eines Kontraktionszustandes auf, besonders in Figur 2, die mit dem Nervmuskelpräparate eines Frosches geschrieben wurde, der 0,06 g Absinthin 24 Stunden vor der Aufnahme der Ermüdungsreihe injiziert erhielt.

TABELLE IV.



Nach den vorliegenden Versuchen hat Absinthin eine, wenn auch nur sehr schwach ausgebildete lähmende Wirkung auf die Nervenendigung. Sie tritt nur bei letalen Dosen auf und zeigt sich nur in leichter Ermüdbarkeit bei elektrischer Reizung der Nerven.

Schliesslich sei noch angefügt, dass auch mit Cetrarin Versuche über Nervenendwirkungen angestellt wurden, so auch am Läwen-Trendelenburg'schen Präparat. Eine genauest neutralisierte Lösung von Cetrarin 1 : 1000, der die Bestandteile der Ringerlösung zugesetzt waren, hob nach 3stündigen Durchlauf die Erregbarkeit der Muskeln vom Nerv aus auf, jedoch war zugleich auch der Muskel selbst unerregbar geworden. Eine Restitution durch Spülung mit Ringerlösung ist unmöglich. Auffallend sind die bereits kurze Zeit nach dem Durchlauf auftretenden Oedeme, denen in manchen Fällen das Auftreten schwacher fibrillärer Zuckungen vorausgeht. Es dürfte dies mit der Calcium bindenden Wirkung des Cetrarins in Zusammenhang stehen.

ZUSAMMENFASSUNG.

1.) *Quassin hat in Dosen, die weit unter den tötlichen liegen, eine lähmende Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen des Frosches.*

Die Wirkung beginnt bereits bei Dosen von 0,005 g und äussert sich darin, dass die Frösche ca. 1 Stunde nach der Injektion Rücken-

lage vertragen und die willkürlichen und reflektorischen Bewegungen nicht mehr oder nur mehr sehr abgeschwächt vorhanden sind. Nach 12 Stunden sind die Frösche wieder erholt.

Je höhere Dosen verwendet werden, umso rascher und so ausgesprochener tritt obige Wirkung ein, hält auch um so länger an.

Die tötliche, zum Herzstillstand führende Dosis liegt erst bei 0,06 g.

Diese lähmende Wirkung zeigt sich an der Ermüdungsreihe bei Reizung des Nerven mit Einzelinduktionsschlägen, sowie an der Ermüdungskurve bei Dauerreizung des Nerven. Dass es sich um eine Wirkung auf die Nervenendigungen handelt, geht aus den Versuchen am Läwen-Trendelenburg'schen Präparat hervor. Die Durchströmung von 0,25 % Quassin in Ringerlösung macht in 10 Minuten die Nervenendigungen unerregbar, während die direkte Erregbarkeit des Muskels unverändert bleibt. Eine Konzentration von 0,05 % Quassin benötigt zur vollständigen Lähmung der Nervenendigungen 40 Minuten. Bei Spülung mit Ringerlösung tritt nach 1 Stunde vollständige Erholung ein.

2.) *Columbin wirkt in gleichem Sinne.* Bei Durchströmung am Läwen-Trendelenburg'schen Präparat ist zur vollständigen Lähmung der Nervenendigungen ein 4 stündiger Durchlauf einer Konzentration von 0,06 % nötig. Bei Durchspülung mit Ringerlösung erholt sich das Präparat nach 2 1/2 Stunden wieder vollständig.

3.) *Condurangin bewirkt in Dosen von 0,005 g nach Vorausgang eines Stadiums der motorischen Unruhe und Reflexübererregbarkeit ein Stadium der Ermüdung und Steifigkeit.* Dosen von 0,02 führen nach 3-4 Tagen zur Aufhebung reflektorischer und willkürlicher Bewegungen.

Die am Nervmuskelpräparat durch Einzelreizungen vom Nerv aus erhaltenen Kurven zeigen einmal die Eigentümlichkeit, dass die ersten Hebelausschläge höher sind, als die an der Normalkurve. Der Abfall der Kurve ist ein sehr steiler, wodurch die Länge der Kurve erheblich verkürzt ist. Die Dosen, die diese Wirkung hervorrufen, sind aber tötlich und führen zum Herzstillstand.

Die Versuche am Läwen-Trendelenburg'schen Präparat beweisen, dass es sich auch hier um lähmende Wirkungen handelt. Denn 0,1 % Lösungen setzen die Erregbarkeit des Muskels bei Reizung des Nerven sehr stark herab, ohne dass die Erregbarkeit des Muskels selbst vermindert ist.

Höhere Konzentrationen heben die indirekte Erregbarkeit vollständig auf, wobei aber zugleich die direkte Erregbarkeit des Muskels abnimmt. Eine Erholung durch Spülung in Ringerlösung gelingt hier nicht mehr.

Condurangin hat, wie JUKNA feststellte, auch eine lähmende Wirkung auf Nervenstämme und Muskeln.

4.) *Absinthin zeigt in Giftdosen, die die willkürlichen Bewegungen aufheben und die Atmung zum Stillstande bringen, ebenfalls Wirkungen, die als Lähmung der Nervenendigungen aufzufassen sind.* Bei einmaligem elektrischem Reize am Nerven erscheint die Muskelerregbarkeit unverändert. Wiederholung des gleichen Reizes ruft aber kaum mehr eine Kontraktion hervor. Der Muskel selbst zeigt sich unverändert erregbar.

An der Ermüdungsreihe bei Reizung des Nerven mit Einzelinduktionsschlägen zeigt sich der für Lähmung der Nervenendigungen charakteristische Abfall der Hubhöhen.

5.) *Die dem Quassin und Columbin in ausgesprochener Weise, dem Condurangin und Absinthin in geringerem Grade eigentümliche lähmende Wirkung auf die Nervenendigungen des Frosches drängt zur Annahme, dass den Bitterstoffen, ausser ihrer Eigenschaft bitter zu schmecken, auch andere biologische Wirkungen gemeinsam sind.*

Wirkung einiger Bittermittel (Quassin, Columbin, Condurangin, Cetrarin) auf das isolierte Froschherz

VON

A. JODLBAUER.

Ueber die Wirkung von Bittermitteln auf das isolierte Herz liegen bereits einige Beobachtungen vor. So fand MANKOWSKY (1), dass *Bryonidin*, dem mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Blute zugesetzt, an dem am *William*'schen Apparat arbeitenden Froschherz in Konzentration 1 : 2500 Abnahme der Zahl und der Grösse der Kontraktionen hervorruft, letzteres infolge verminderter Systole. Es handelt sich um Schädigung des « muskulomotorischen Apparates ». Stärkere Verdünnungen sind unwirksam.

Cetrarin hat RAMM (2) an dem *William*'schen Apparat geprüft und gefunden, dass es, als Na-Salz dem Blute in Konzentrationen 1 : 500 zugesetzt, selbst nach stundenlanger Durchleitung wirkungslos ist. Erst höhere Konzentrationen bringen Stillstände, wobei das Herz « halbzusammengezogene Form » annimmt.

Condurangin führt bei Froschherzen am *William*'schen Apparat in Konzentration von 1 : 1500 mit Kochsalzlösung verdünnten Blute zu Pulsverlangsamung und unvollständigen und unregelmässigen Kontraktionen. Diese Unregelmässigkeit betrifft anfänglich nur die Herzkammer, während die Vorhöfe sich noch regelmässig kontrahieren, so dass nach 2-3 Kontraktionen der ersteren erst eine Ventrikelkontraktion eintritt. In einzelnen Fällen kommt es zu diastolischen

(1) MANKOWSKY. Histor. Studien a. d. pharmakol. Institut Univ. Dorpat II, 143-174. 1890.

(2) RAMM. Histor. Studien a. d. pharmakol. Institut, Dorpat II, 1-140. 1890.

Stillständen, die entweder von selbst aufhören oder durch mechanischen Reiz zu beseitigen sind. Atropin beeinflusst diese Herzstillstände nicht. Durch Spülung mit giftfreiem Blute bilden sich die Vergiftungssymptome zurück (JUKNA (1)).

B-*Hopfenbittersäure*-Wirkung untersuchte DRESER (2) mittels des *William*'schen Apparates. Die absolute Kraft des Herzens war vor der Vergiftung gleich einer Belastung des physiologischen Querschnittes mit einer Hg-Säule von 42 mm. Nach der Vergiftung, die in Pulsverlangsamung und erniedrigter Pulselevation bestand, betrug sie nur mehr 29 mm Hg. *Physostigmin* steigerte nur dann die absolute Herzmuskelkraft, wenn es rasch nach dem Vergiftungseintritt appliziert wurde; später gegeben blieb es wirkungslos. Deshalb erstreckt sich die Wirkung anfänglich nur auf die automatischen Herzganglien, später auf den ganzen Herzmuskel.

Anlässlich eines Referates über die Wirkung der Bittermittel, habe ich *Quassin*, *Cetrarin*, *Columbin* und *Condurangin* betreff ihrer Wirkung auf das isolierte Froschherz am Straub'schen Apparate geprüft.

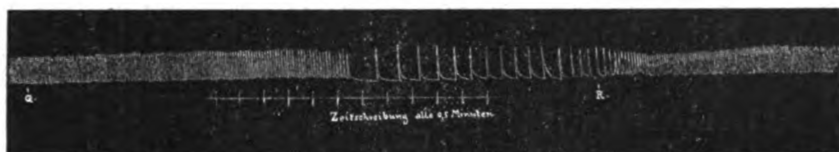
I. Quassin.

Quassin, der Bitterstoff aus dem Holze von Pikraena excelsa Planchon (Präparat von E. MERCK: Quassin puriss. cryst.) bewirkt in Konzentrationen von 1 : 2000 Ringerlösung Pulsverlangsamung, die um so ausgeprägter ist, je höhere Konzentrationen verwendet werden. So betrug sie z. B. bei Konzentration 1 :800 Ringerlösung 55 % der ursprünglichen Zahl der Herzschläge, bei Konzentration 1 : 600 90 %. Die Wirkung entwickelt sich allmählich und lässt sich bei Ersatz der Quassin-Ringerlösung durch reine Ringerlösung baldigst anscheinend vollständig aufheben. Je öfter aber an demselben Herzen der Versuch wiederholt wird, um so rascher und intensiver entwickelt sich die Giftwirkung.

(1) JUKNA. Histor. Studien a. d. pharmakol. Inst. Dorpat IV, 81-159.
(2) DRESER. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 23-133, 1887.

Figur 1 zeigt den Effekt einer Lösung von 1 : 600 nachdem zwei Versuche mit der Konzentration 1 : 800 vorausgingen.

Figur 1.



Q: Beginn der Quassinwirkung 1 : 600.
R: Beginn der Entgiftung mit Ringerlösung.

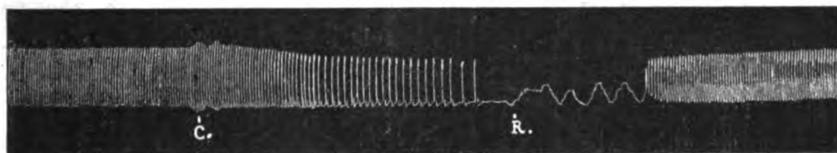
Die allmählich sich ausbildende Verlangsamung wird plötzlich sehr bedeutend, wobei die Grösse der einzelnen Kontraktionen zunimmt. Diese starke Verlangsamung bildet sich ohne weiteren Eingriff von selbst wieder etwas zurück, bleibt aber dann unverändert weiterbestehen. Nach Ringerzusatz hört sie bereits nach einigen Sekunden auf, wobei die einzelnen Herzkontraktionen wieder kleiner werden.

Beschickt man das Herz mit einer Atropinlösung 1 : 50.000, die ausreicht, die Enden des Nervus vagus elektrisch unerregbar zu machen, dann einige Zeit später mit einer Atropin-Quassinlösung (Atropin 1 : 50.000, Quassin 1 : 600), ist höchstens eine geringfügige Abschwächung der beschriebenen Quassinwirkung zu beobachten.

II. Columbin.

Columbin schliesst sich in seiner Wirkung auf das isolierte Herz dem Quassin enge an. Es bewirkt ebenfalls in Konzentration 1 : 600 starke Pulsverlangsamung (Figur 2).

Figur 2.



C: Beginn der Columbinwirkung 1 : 600.
R: Beginn der Spülung mit Ringerlösung.

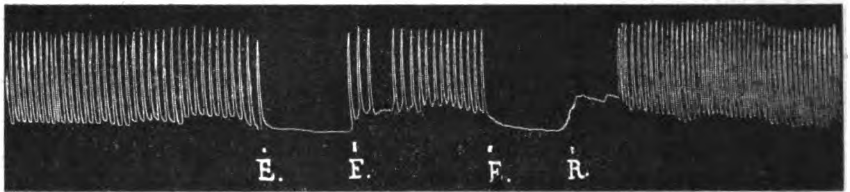
Eine Vergrösserung der einzelnen Kontraktionen bei Eintritt der Verlangsamung war hier nicht zu beobachten. Die kleinen Wellen in der Curve nach R rühren von der Spülung mit der Ringerlösung her, die sich bei dem completten Herzstillstand als nötig erwies. Nach einigen Spülungen schlug das Herz wieder wie vor der Vergiftung.

Atropin 1 : 50.000, der Columbinlösung zugesetzt, hatte auf den Verlauf der Columbinwirkung keinen Einfluss.

Sehr empfindlich ist das mit Columbin vergiftete Herz gegenüber dem in der Kanüle vorhandenen Druck (= Flüssigkeitshöhe).

Entnimmt man nach dem Einsetzen der Columbinwirkung der Kanüle die Giftlösung, so dass ihre Höhe im Trichter nur noch einige Millimeter beträgt, kommt es zu Stillständen, die sofort wieder sich aufheben lassen durch Füllung des Trichters auf 2,5 cm Höhe. (Figur 3).

Figur 3.



E : Entleerung der Kanüle.
F : Füllung derselben auf 2,5 cm Höhe.
R : Spülung mit Ringer.

Prüft man, nachdem das Herz wieder mit Ringerlösung gespeist wird, nochmals in derselben Weise, so tritt dieses Phänomen nicht mehr auf.

Es sei noch bemerkt, dass, wenn die Verlangsamung durch Columbin einmal ausgebildet war und sodann das Herz durch Spülung mit Ringerlösung wieder anscheinend erholt war, weit geringere Konzentrationen des Columbin (1 : 2000) sich wirksam erwiesen.

III. Condurangin.

Condurangin führt, wie schon JUKNA am *William*'schen Apparate fand, ebenfalls zu Pulsverlangsamung. Bis zum Eintritt derselben ist eine wesentlich längere Zeit der Einwirkung nötig wie bei den beiden vorhergehenden Stoffen. Bei Verwendung einer Konzentration 1 : 600 dauert es ca. 50 Minuten.

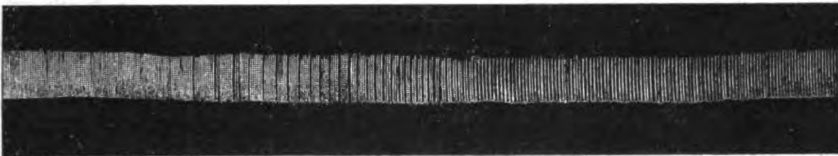
Gleich bei Beginn der Einwirkung werden die Herzkontraktionen kleiner, sehr bald aber — 2-3 Minuten nach Beginn — werden dieselben wieder hoch und überragen wesentlich die vor der Vergiftung aufgezeichneten. Ist nach ca. 50 Minuten die Verlangsamung ausgebildet, so führt Spülung mit Ringer nur sehr langsam — meist erst nach einer Stunde und mehr — das Herz zur Norm zurück. (Figur 4).

Figur 4.



Die Figur setzt sich aus Kurvenausschnitten zusammen. Die angegebenen Zeiten (2 Minuten, 40 M., 90 M.) bedeuten die Intervalle, während derer die Kurve nicht reproduziert ist. C ist der Beginn der Conduranginwirkung. Sehr typisch stellt sich die Verlangsamung ein. Anfänglich fällt nach einer grösseren Reihe regulärer Ventrikelkontraktionen (ca. 10) eine Kontraktion aus; diese Ausfälle werden häufiger, bis Halbierung eintritt. (Figur 5).

Figur 5.



IV. Cetrarin.

Im Gegensatz zu den drei im Vorhergehenden untersuchten Bitterstoffen ist Cetrarin eine Säure. Der Körper wurde in CO_3Na_2 gelöst, sodann wurden der neutralen Lösung die Bestandteile der Ringerlösung zugefügt. Bereits Konzentrationen von 1 : 3000 setzten nach 4-8 Minuten die Kontraktionen herab und nach weiteren ca. 10 Minuten erfolgte Stillstand in Diastole. (Figur 6).

Figur 6.



Dieser Stillstand ist durch Spülung mit Ringerlösung zu beseitigen, wobei sehr häufig zu beobachten ist, dass der Rhythmus der Ventrikelkontraktionen unregelmässig ist, indem nach 2-3 Kontraktionen eine Pause, zeitlich einer Kontraktion entsprechend, auftritt, während der

Vorhof regelmässig weiterschlägt. Später arbeitet das Herz wieder scheinbar ohne Schädigung; doch genügen nun Konzentrationen von 1 : 10.000, um nach ca. 4 Minuten diastolischen Stillstand hervorzurufen.

In anderen Fällen bildet sich dieser Ausfall einer Kontraktion nach 2-3 regulären Kontraktionen während der Vergiftung aus und zwar in dem in Figur 7 abgebildeten Falle ca. 37 Minuten nach Einwirkung einer Lösung von Cetrarin 1 : 3000.

Figur 7.



ZUSAMMENFASSUNG.

1. *Quassin führt in Konzentration* 1 : 800 *zu starker Verlangsamung der Schlagzahl des am Straub'schen Apparates arbeitenden Herzens mit geringer Zunahme der Amplitüde. Durch Spülung mit Ringerlösung ist die Wirkung nach einigen Sekunden rückbildbar.*

2. *Columbin bewirkt in Konzentration* 1 : 600 *ähnliche Verlangsamung*, die allmählich zu diastolischem Ventrikelstillstand führt. *Ringerlösung beseitigt auch hier äusserst rasch die Wirkung.*

3. *Condurangin führt in Konzentration* 1 : 3000 — meist nach kurz dauernder Abnahme der Amplitüde — *zu einer konstant auftretenden, ziemlich bedeutenden Zunahme* derselben. Später kommt es zu *periodisch sich wiederholenden Ausfällen einzelner Systolen,* bis sich Halbierung einstellt. *Ringerspülung hebt erst nach ca. 1 Stunde die Wirkung auf.*

4. *Cetrarin macht in Konzentration* 1 : 3000 *ebenfalls periodisch sich wiederholende Ausfälle einzelner Systolen,* wobei zugleich die Amplitüde stark vermindert ist. In einzelnen Fällen kommt es *auch ohne diese Ausfälle allmählich zu diastolischen Stillständen. Ringerlösung hebt* — auch vor Eintritt des Herzstillstandes — *erst nach mehreren Stunden die Giftwirkung auf.*

5. *Quassin, Columbin und Condurangin zeigen somit Wirkungen auf das isolierte Herz, die einander sehr ähnlich sind: Verlangsamung der Schlagzahl ohne Abnahme der Amplitüde,* die Verlangsamung tritt auch bei gleichzeitiger Anwesenheit von Atropin in Konzentration 1 : 50.000 auf.

Weitere Studien über die Hyperthermie durch Tetrahydro β Naphthylamininjektionen

VON

Dr Med. HANS SCHUT

Nunspeet.

In einer früheren Arbeit (1) habe ich bewiesen dass eine Injektion von Tetrahydro β Naphthylamin bei Kaninchen und Meerschweinchen immer eine vermehrte Wärmeproduktion verursacht; dass bei Kaninchen dadurch die Temperatur gesteigert wird: dass bei Meerschweinchen bald eine Senkung, bald eine Steigerung der Temperatur auftritt, je nachdem die Wärmeproduktion oder die Wärmeabgabe stärker erhöht wurde: dass bei Kaninchen die Hyperthermie dem Glycogengehalt der Leber gewissermassen proportional ist, und dass durch die β (*a*) Injektion bei Meerschweinchen und Kaninchen das Glycogen (*b*) grösstenteils aus der Leber schwindet.

Beiläufig möchte ich darauf aufmerksam machen dass in allerdings wenigen Versuchen mit Adrenalin und Kochsalz dieselben oben genannten Resultate erzielt wurden. wie mit der β Injektion. In vorliegender Arbeit habe ich versucht zu ermitteln *wie die Reihenfolge der Prozesse bei dieser vermehrten Wärmeproduktion, bzw. dieser Hyperthermie ist.* Zu diesem Zwecke habe ich die in meiner früheren Arbeit beschriebenen Versuche teilweise wiederholt, aber ausser der Temperatur und dem Leberglycogen auch noch den Blutzuckergehalt der Versuchs-Tiere nach der β Injektion bestimmt.

(*a*) Im Text und in den betreffenden Tabellen wird das Tetrahydro β Naphthylamin einfach β genannt. Sämmtliche Experimente dieser Arbeit wurden mit β Kahlbaum angestellt. Wenn nicht anderes angegeben, wurde das Gift immer intramusculär eingespritzt.

(*b*) In dieser Arbeit und in den betreffenden Tabellen ist mit Blutzuckergehalt immer die Gesammtreduktion des Blutes gemeint.

Die Versuche wurden nicht nur an Meerschweinchen und Kaninchen sondern auch an Hühnern vorgenommen.

Sämmtliche Versuchstiere hatten während der drei dem Versuche vorangehenden Tage eine *normale Temperatur*, die Kaninchen 38.5 bis 40.1, die Hühner 40.8 bis 42.5, die Meerschweinchen 38 bis 38.9; mit Ausnahme von N° 378 waren alle Meerschweinchen erwachsen. Nie wurden frisch erworbene Tiere benutzt und immer wurden sie mindestens eine Stunde vor dem Anfang des Versuches in das Laboratorium gebracht, und ihre Körpertemperatur halbstündlich gemessen.

Ueber dem *Blutzuckergehalt* bei *Kaninchen* liegt schon eine ganze Reihe Untersuchungen vor (c. f. BANG (3); der Durchschnitt beträgt etwa 0.10 %, mit 0.08 % und 0.13 % als Minimum und Maximum. BANG (4) warnt davor, bei den Blutzuckerbestimmungen frisch erworbenene Kaninchen zu nehmen, weil diese oft eine psychische Hyperglykaemie zeigen; unseren Kaninchen wurde immer am Vortage des Versuches eine Blutprobe entnommen, um diese psychische Hyperglykaemie ausschliessen zu können.

Bei *Meerschweinchen* wurden, in soweit mir bekannt, bis jetzt nur zwei Blutzuckerbestimmungen ausgeführt, der Gehalt betrug 0.12 % (BANG). Es war also notwendig den physiologischen Blutzuckergehalt dieser Tiere zu bestimmen. Aus einer Reihe von Versuchen ergab sich, dass der Blutzuckergehalt bei Meerschweinchen wechselt zwischen 0.07 % und 0.14 %, und zwar fand ich 3 Mal 0.07 %; 4 Mal 0.08 %; 9 Mal 0.09 %; 14 Mal 0.10 %; 15 Mal 0.11 %; 18 Mal 0.12 %; 11 Mal 0.13 % und 4 Mal 0.14 %. Ein Blutzuckergehalt von 0.15 wäre demnach als eine Hyperglykaemie zu betrachten.

Was schliesslich die Versuche mit *Hühnern* anbelangt, so möchte ich vorher bemerken, dass die normale Temperatur dieser Tiere schwankt zwischen 40.5 und 42.5; der Blutzuckergehalt schwankt zwischen 0.19 % und 0.25 % (*Saito* und *Katayama*, z. n. BANG, der Blutzucker); BANG nimmt als Mittelwert 0.20 % an.

Bei meinen Tieren wechselte der Blutzuckergehalt vor der Behandlung zwischen 0.10 % und 0.26 %, die meisten wurden aber zwischen 0.14 % und 0.20 % gefunden. Durch eine Serie Blutentnahmen wird die Körpertemperatur bald gesteigert, bald erniedrigt, sie bleibt aber innerhalb der physiologischen Grenzen: der Blutzuckergehalt sinkt im allgemeinen ein wenig.

Es fragte sich zunächst ob eine Serie Blutentnahmen in Zwischenräumen von zehn bis fünfzehn Minuten einen Einfluss auf den Blutzuckergehalt hatte, um so mehr weil grössere Blutverluste eine

Hyperglykaemie zufolge haben können (Cf. BERNARD, SCHENK, ANDERSON u. A.) und gerade bei Meerschweinchen die jedesmal entnommen Blutmenge verhältnismässig gross sein kann.

Aus der Tabelle I geht hervor, dass der Blutzuckergehalt bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hühnern durch mehrere viertelstündlich wiederholte Blutentnahmen nahezu konstant bleibt und dass die Temperatur der Versuchstiere nur die normalen Schwankungen zeigt, wie ich sie früher schon beschrieben habe. Einen Parallellismus zwischen Temperatur und Blutzucker innerhalb diese physiologischen Grenzen konnte ich nicht nachweisen.

Das Blut wurde den Kaninchen und Meerschweinchen dem Ohre entnommen, meistens nach Toluol-einreibung, bei Hühnern wurde eine der Kammspitzen eingeschnitten : das Nachbluten wurde bei Kaninchen und Meerschweinchen durch leichte Kompression, bei Hühnern durch Abbinden der Kammspitze verhindert.

Aus Tabelle II ersieht man, dass die Körpertemperatur bei Meerschweinchen durch eine β Injektion bald erniedrigt, bald erhöht wird, dass das Glycogen teilweise aus der Leber schwindet und dass dieser Glycogenschwund aus der Leber etwa eine Stunde nach der Injektion sein Maximum erreicht hatte.

Es war nicht möglich bei Meerschweinchen *nach einer β Injektion*, trotz der Einreibung mit Toluol einen einzigen Bluttropfen dem Ohre zu entnehmen, ich konnte deshalb keine Serieuntersuchungen vornehmen, und musste mehrere Tiere nach verschiedenem Zeitverlauf töten. So wurden die Meerschweinchen N° 373 und 374 (Tabelle II) eine Viertelstunde nach der β Injektion durch Nackenschlag getötet, die N° 375 und 376 eine halbe Stunde nach der Injektion u. s. w. Das Blut wurde dann dem Herzen entnommen.

Es zeigte sich dass durch eine β Injektion der Blutzuckergehalt bei Meerschweinchen immer gesteigert wird, einerlei ob die Körpertemperatur erhöht oder erniedrigt wird oder konstant bleibt. Schon nach einer Viertelstunde ist der Blutzuckergehalt vermehrt, das Maximum findet man nach drei viertel bis anderthalb Stunde, dann fängt der Blutzuckergehalt wieder zu sinken an. Wie man sieht, hört also die Steigerung des Blutzuckergehaltes auf, wenn das Leberglycogen auf sein Minimum gebracht worden ist. Sämmtliche Meerschweinchen waren vorher mit Karotten und Brot gefüttert damit ihre Leberglycogenvorrat möglichst gross wurde. (Tabelle III).

Tabelle III[a] bestätigt meine frühere Befunde, dass die β Injektion bei Kaninchen eine Hyperthermie verursacht, dass eine zweite Injektion eine geringere Hyperthermie zufolge hat und dass diese fehlt wenn die Tiere in der Zwischenzeit hungerten. Wie aus der Tabelle

TABELLE I.

Datum des Versuches	Nummer des Tiers.	Tierart	Temperatur und Blutzucker	Temperatur und Blutzucker 15′	30′	45′	1 St	1 30′	2 St.	Gewicht des Tieres	Bemerkungen I
3 III 14	353	Meerschweinchen	38.6 0.11 %	38.4 0.10	38.6 0.13	38.4 0.10	38.8 0.13	38.4 0.13	—	500	
"	354	"	38.4 0.10 %	38.4 0.11	38.6 0.10	38.2 0.10	38.6 0.10	38.2 0.12		580	
"	355	"	38.4 0.12 %	38.4 0.12	38.4 0.13	38.3 0.09	38.8 0.12	38.2 0.10		515	
"	356	"	38.8 0.12 %	38.6 0.14	38.4 0.13	38.4 0.10	38.8 0.14	38.4 0.11		510	
"	357	"	38.2 0.11 %	38.4 0.11	38.2 0.13	38 0.14	38.6 0.13	38.5 0.13		510	
3. IV. 14	160	Kaninchen	39.5 0.11 %	0.10	39.8 0.10	0.09	39.5 0.11	0.10	39.3 0.11	2850	
"	161	"	39.1 0.11 %	0.10	39.1 0.09	0.10	39 0.11	0.12	39.3 0.11	2525	
"	166	"	39.1 0.12 %	0.13	39.4 0.13	0.13	39.3 0.12	0.14	39.4 —	1775	
23. V 14	3	Henne	41.8 0.21	41.6 0.21	41.4 0.18	41 0.19	41.1 0.22				S. Tab. IV
28. V14	6	"	4 .4 0.14	42 0.16	41.8 0.16	43 0.12	42.2 0.14				S. Tab. IV Multiple nekrotische Herde in der Leber
10. VI. 14	16	Hahn	10.6 0.14		41 0.14		40.8 0.15		40.8 0.15		S. Tab. IV

TABELLE II.

Datum des Versuche	Nummer des Tieres	Tierart	BEHANDLUNG	Gewicht in Gr.	Temperatur und Blutzucker							Gewicht der Leber	Glycogen menge der Leber	Glycogen-gehalt	Bemerkungen
					Bevor	Während der Behandlung									
						15′	30′	45′	1 St.	1.30′	2 St.	Gr.	Mgr.		
14. IV. 13	379	Meer-schweinchen	Kontrolle	490	38.2 0.09%				38.5 0.09%			21	2268	10 8 %	S. Tab. I
„	380	„	„	525	38.5 0.12%				38.8 0.11%			27	2433	9.01 %	S. Tab I
„	373	„	2 Mgr. β p. 100 Gr. Tier	470	38.2 0.09%	37.8 0.11						19	1608	8.41 %	1/4 St. nach der Injektion getötet.
„	374	„	„ „	460	38.2 0.07%	38.2 0.11						15	143	0 95 %	1/4 „
„	375	„	„ „	520	38.4 0.08%	384	38.6 0.11%					20	1848	9.24 %	1/2 „
„	376	„	„ „	480	39 0.07%	38.2	38.8 0.11%					17	1463	8.60 %	1/2 „
„	377	„	„ „	470	38.4 0.10%	38.5		38.2 0.20				24	2112	8.80 %	3/4 „
„	378	„	„ „	410	38.4 0.11%	38.2		38.2 0.21				19	1244	6.55 %	3/4 „
10. V. 14	396	„	„ „	720	37.8 0.12%				36.4 0.17%			22	576	2.62 %	1 St. „
„	397	„	„ „	560	38.2 0.10%		37.8		37.2 0.23%			28	1090	3.98 %	1 St. „
„	398	„	„ „	770	38.2 0.09%		38.8		39.2	38.2 0.14		28	1056	3.77 %	1 30′ „
„	399	„	„ „	560	38.4 0.09%		38.8		39	38 0.13		19	744	3.91 %	1.30′ „
„	400	„	„ „	455	38.2 0.10%		38		38	37.6	37.6 0.15	19	175	0.92 %	2 St. „
„	401	„	„ „	590	38 0.08%		39		38.6	38	37 0.15	24	498	2 24 %	2 St „

weiter hervorgeht wird auch bei Kaninchen der Blutzuckergehalt durch die β Injektion gesteigert; schon innerhalb einer Viertelstunde findet man höhere Blutzuckerwerte, die Temperatur ist dann noch wenig oder gar nicht erhöht. Der grösste Blutzuckergehalt wurde beobachtet zwischen drei und fünf Viertelstunden nach der Injektion.

Durch eine am nächsten Tage wiederholten β Injektion wird der Blutzuckergehalt nicht erhöht, nach der dritten Injektion findet man sogar subnormale Werte und einen sehr niedrigen Glycogengehalt der Leber. Bei Kaninchen gelingen nach einer β Injektion die Serieblutentnahmen aus dem Ohre nur, wenn man die grosse Vene an der Basis vorher frei präpariert und das Ohr jedesmal mit Toluol einreibt. Wie einige Kontroll-Versuche zeigten erhöht dieser kleine Hautschnitt den Blutzuckergehalt nicht oder sehr wenig.

Eine *intravenöse* β Injektion, Tabelle III*b*, steigert den Blutzuckergehalt bereits innerhalb fünf Minuten, die Temperatur fängt *erst später* zu steigen an, das Glycogen schwindet aus der Leber.

Die junge Tiere N° 165, 168 und 169 zeigten ebenfalls eine Hyperglykaemie, aber, im Einklang mit meinen frühern Versuchen an jungen Tieren, keine Hyperthermie.

Zum Schluss wurden noch Hühner mit β injiziert. (Tab. IV). Bei diesen Tieren wurde die Temperatur nur ausnahmsweise über die normalen Grenze gesteigert und zwar bei N° 21 und 25.

Der Leberglycogengehalt wurde bei den injizierten Hühnern bald höher bald niedriger gefunden als bei den Kontrolltieren, wenigstens in der Zeit wo noch abwechselnd Hähne und Hennen benutzt wurden. Gerade bei den Legehennen waren die Ergebnisse der Glycogenbestimmungen so schwankend, vielleicht je nach dem Stadium der Ovulation, dass ich schliesslich den Versuch nochmals mit sechs Hähnen wiederholte (N° 20 bis 25). Da zeigte es sich unzweideutig, dass *auch bei Hühnern die β Injektion einen Glycogenschwund aus der Leber veranlässt.*

In Gegensatz zu den Meerschweinchen und Kaninchen *sinkt der Blutzuckergehalt* bei Hühnern durch eine β Injektion, und zwar meistens schon innerhalb der ersten Viertelstunde; ausserdem folgt nach der Injektion *bei Hühnern eine starke Glycosurie, welche bei Kaninchen und Meerschweinchen immer fehlte.*

Nur die Hähne N° 21 und 25 zeigten keine Glycosurie und auffallender Weise wurde *nur bei diesen* die Temperatur gesteigert.

Aus obenstehenden Versuche geht also hervor dass nach einer β Injektion bei Kaninchen, Meerschweinchen und Hühnern ein Teil des Leberglycogens mobilisiert wird. Bei Kaninchen und Meerschweinchen erfolgt darauf eine Hyperglykaemie; eine Hyperthermie tritt aber

TABELLE IIIa.

Datum des Versuches	Nummer des Tieres	Tierart	Behandlung	Gewicht des Tieres	Temperatur und Blutzuckergehalt							Leber			Bemerkungen
					bevor	nach der Behandlung						Gewicht	Glycogen-menge	Glycogen-gehalt	
						15'	30'	45'	1 St.	1.30'	2 St.	Gr.	m. gr.		
13 IV' 14	160	Kaninchen	80 Mgr β intramusculär	2850	39 0.10 %	39.2 0.10	39.8 0.15	40.1 0.27	41 0.23	41 0.25	40.6 0.18	—	—	—	
„	162	„	90 Mgr β „	2180	39.8 0.12 %	40 0.17	40.6 0.13	42.2 0.20		44.2 0.30	+	82	1993	2.43	2 Stunden nach der Injektion spontan gestorben (Hafertier).
„	163	„	75 Mgr β „	2350	39.4 0.10	40.3 0.13	40.7 0.13	42.8 0.13		43.2 0.18	+	—	—	—	1 45 „ „
3 V' 14	167	Kaninchen	100 Mgr β „ 1e Injektion	2625	39.4 0.40	39.4 0.15	39.8 0.15	40.4 0.15	41.4 0.15	40.2 0.13		—	—	—	
4 V 14	167	„	100 Mgr β „ 2e Injektion	—	39.6 0.10	39.2 0.09		40 0.07		40.1 0.10		—	—	—	Das Tier hungerte dann bis 5. V. 14.
5 V 14	167	„	100 Mgr β „ 3e Injektion	—	37.8 0.08	38 0.08		38.1 0.07	38.4 0.08	38.4 0.08		79	530	0.671	

TABELLE IIIb.

Datum des Versuches	Nummsr des Tieres	Tierart	Behandlung	Gewicht des Tieres	Temperatur und Blutzuckergehalt							Leber			Bemerkungen
					bevor	nach der Behandlung						Gewicht	Glycogen-menge	Glycogen-gehalt	
						5′	10′	15′	30′	1 St.	1.30′	Gr.	m. gr.		
9 V 14	161	Kaninchen	30 Mgr β intravenös	2600	39.8 0.10	39.8 0.12	40.2 0.16	40.5 0.18	41 0.15	40.8 0.15	39.8 0.15	76	2080	2.60	
10 V 14	165	„	30 Mgr β „	1650	39.2 0.12	39.2 0.15	39.4 0.17		39.2 0.17	39.4 0.18		68	3584	5.27	junge Tiere, 2 Mon. alt.
„	168	„	60 Mgr β intramusculär	1625	30.2 0.12	39 0.14		38.9 0.15	39.2 0.19	39.4 0.20	39.4 0.24	55	3668	6.67	junge Tiere, 2 Mon. alt.
„	169	„	10 Mgr β intravenös	1650	39 0.11	30.2 0.12	39.6 0.15	39.4 0.17	39.2 0.18	39.6 0.17	39.2 0.16	63	2340	3.73	junge Tiere, 2 Mon. alt.

nur dann ein wenn dieselbe nicht durch eine erhöhte Wärmeabgabe verhindert wird (junge Kaninchen, Meerschweinchen) ; *Glycosurie wurde nicht beobachtet. Bei Hühnern dagegen wird die Injektion gefolgt von einer Glycosurie und Hypoglykaemie; nur ausnahmsweise findet man statt der Glycosurie eine Hyperthermie.*

—

Es fragte sich nun welcher Verband besteht zwischen dem Glycogenschwunde aus der Leber nach einer β Injektion einerseits, und der erhöhten Wärmeproduktion (bzw. der Hyperthermie) und der Glycosurie andererseits, um so mehr weil das Tetrahydro β Naphthylamin bekantermassen als ein Reiz für den Sympathicus wirkt und das vegetative System alle wärmebildenden Organe mit Ausnahme der quergestreiften Muskeln innerviert.

Die Hyperthermie nach einer β Einspritzung wird verursacht durch vermehrte Wärmeproduktion, muss also die Folge einer Funktionssteigerung eines oder mehrerer Organe sein. Um eine Wärmestauung handelt es sich nicht, denn die Wärmeabgabe ist eher erhöht als vermindert (s. meine erste Mitteilung). Dass auch bei fehlender Temperatursteigerung nach einer β Injektion die Wärme produktion erhöht ist, konnte ich für Meerschweinchen und junge Kaninchen in meiner früheren Mitteilung beweisen; bei Hühnern kann man ebenfalls kaum daran zweifeln, denn schon innerhalb weniger Minuten nach der Injektion sitzen die Tiere mit weit geöffnetem Schnabel, schauen ängstlich herum, oder laufen wackelnd umher, die Respiration ist beschleunigt, die Flügel weit vom Körper entfernt, genau so wie wir es an heissen Sommertagen wahrnehmen. Eine β Injektion veranlässt bei Hühnern keine Kontraktion der Kammgefässe, nur nach Einverleibung von grössern Dosen, etwa 150 Mgr. beobachtete ich eine geringe Kontraktion und Cyanose des Kammes.

Nun könnte man annehmen, dass infolge der Reizung des sympathischen Systems die Funktion eines oder mehrerer Organe erhöht wird, dass für die Mehrleistung dieser Organe dem Blute ein Teil seiner Glycose entzogen wird und dass die Leber ihr Glycogen (sekundär) mobilisieren muss, um einer Hypoglykaemie vorzubeugen; durch den vermehrten Stoffumsatz würde die Wärmeproduktion erhöht, resp. die Körpertemperatur gesteigert; dann würde also der Glycogenschwund *die Folge* der vermehrten Wärmeproduktion sein. Es sprechen aber mehrere Beobachtungen gegen diese Auffassung. Bei Kaninchen ist die Hyperthermie nach einer β Injektion, wie ich früher betont habe, stets um so stärker, je glycogenreicher die Leber ist, sie fehlt

TABELLE IV.

Datum des Versuches	Nummer des Tieres	Tierart	Temperatur und Blutzuckergehalt							Leber			Behandlung
			Bevor	Nach der Injection						Gewicht	Glycogen-menge	Glycogen-gehalt	
				15′	30′	45′	1 St	1.30′	2 St.	Gr.	Mgr.		
23 V 14	1	Henne	41.2 0.23	42.4 0.19	42.1 0.23	42.1 0.10	42.2 —	41.4 0.08	41.6 0.03	38	651	1.71 %	50 Mgr. β Kahlbaum intramusculär.
„	2	„	41.8 0.23	42.2 0.23	42.2 0.16	42.2 0.20	42.2 0.16	41.2 0.10	4.12 0.03	59	516	0.87 %	100 Mgr. β „ „
„	3	„	41.8 0.21	41.6 0.21	41.4 0.18	41 0.19	41.1 0.22	41 —	4.15 —	42	1974	4.7 %	Kontrolle.
„	4	„	42.5 0.20	41.9 0.21	41.8 0.21	41.4 0.21	40.9 0.19	39.6 0.15	39.6 0.17	41	942	2.25 %	25 Mgr. β „ „
„	5	„	41.2 0.22	41.7 0.22	42 0.17	41.8 0.16	41.5 0.16	41.2 0.14	41.3 0.16	63	1005	1.59 %	100 Mgr. β „ „
28 V 14	6	„	41.4 0.18	42 0.16	41.8 0.16	43 0.12	42.2 0.14	42.2 —	— —	—	—	—	Kontrolle. Multiple necrotische Herde in der Leber.
„	7	„	41.2 0.18	40.4 0.07	41 0.13	41.5 0.14	41.6 0.10	41 0.10	40.6 —	—	—	—	50 Mgr. β Merck intramusculair.
„	8	„	41.6 0.18	41.2 0.14	41.1 0.08	40.6 0.15	40.8 0.16	40.3 0.12	40.2 0.15	26	592	2.27 %	100 Mgr. β „ „
3 VI 14	9	Hahn	41.4 0.11	40.8 0.10	40.4 0.06	40.6 0.06	39.6 0.05	39.6 0.06	39.6 0.06	—	—	—	150 Mgr. β Kahlbaum intramusculär.
„	10	„	42 0.16	42.1 0.09	42 0.08	42 0.08	41.2 0.09	4.04 0.08	40.8 0.08	—	—	—	75 Mgr. β „ „
9 VI 14	11	Henne	40.8 [illegible]		41.8 [illegible]		41.4 [illegible]		42 0.17	46	1009	2.18 %	Kontrolle.

"	13	"	41.4 0.21	41.6 0.16	41 6 0.11	42.3 0.13	42.2 0.13	41.3 0.10	41 0.06	31	Spuren	—	100 Mgr. β " starke Glycosurie.
10 VI 14	14	Henne	41.7 0.14	42.4 0.14			42.4 0.12	42 0.13	41.8 0.12	54	356	0.66 °/₀	Kontrolle.
"	15	"	41.4 0.21	4.06 0,16	40.2 0.13	40.3 0 14	40 0.10	40.4 0.13	40.4 0.12	28	728	2.6 °/₀	75 Mgr β Kahlbaum.
"	16	Hahn	41.6 0.14		41 0.41		40.8 0.15		40.8 0.18	28	321	1.15 °/₀	Kontrolle.
"	17	"	42.2 0.16	41.8 0.15	41.2 0.12	40.3 0.10	40.5 0.10	+		29	518	1.78 °/₀	100 Mgr. β " Bevor der Injektion keine Glycosurie. 15' nach der Injektion + 30' " " " + + + 45' " " " + +
24 VI 14	18	Henne	41.6 0.12		41 0.14		40.8 0.15			—	—	—	Kontrolle.
"	19	"	42.2 0.15	41.8 0.15	41.2 0.12	40.3 0.10	40 0.10	+		—	—	—	100 Mgr. β Merck. Starke Glycosurie.
25 VI 14	20	Hahn	41.3	—	—	—	—	—	—	52	586	1.65	Kontrolle
"	21	"	41.2 0.17		44		44 0.10	+		29	83	0.28 °/₀	150 Mgr. β Kahlbaum Keine Glycosurie. sterbt unter heftigen Krämpfen.
"	22	"	40.8	—	—	—	—	—	—	33	1133	3.43	Kontrolle.
"	23	"	41.6 0.16		42		42.6 0.10	41.4 0.10	+	28	Spuren		150 Mgr. β Kalhlbaum. Starke Glycosurie. sterbt unter heftigen Krämpfen.
"	24	"	41.7	—	—	—	—	—	—	40	1219	3.05	Kontrolle.
"	25	"	41.4 0.22		44.6 0.16	+				32	221	0.69	150 Mgr. β Kahlbaum. Keine Glycosurie. sterbt eine halbe Stunde nach der Injektion.

dagegen bei glycogenfreien Tieren. Bei Meerschweinchen sehen wir in weitaus den meisten Fällen nach einer β Injektion infolge der stark erhöhten Wärmeabgabe eine *Hypo*thermie auftreten, und trotzdem verlieren auch diese Tiere einen Teil ihres Leberglycogens und bekommen sie eine Hyperglykaemie; ebenso wird bei jungen Kaninchen die β Injektion von einer Hyperglykaemie gefolgt, während die Hyperthermie oft fehlt infolge der vermehrten Wärmeabgabe. Die Hyperthermie kann also unmöglich die *Ursache* des Glycogenschwundes sein. Es wäre aber denkbar dass die Wärmeabgabe im Anfang so sehr gesteigert würde resp. die Wärmeverteilung im Körper nicht so schnell vor sich ginge, dass trotz der erheblich erhöhten Wärmeproduktion keine Hyperthermie einträte, und dass die vermehrte Wärmeproduktion doch die Ursache des Glycogenschwundes sei. Nun erzielt man aber nach einer β Injektion bei Kaninchen und Meerschweinchen nie eine Hypoglykaemie sondern immer einen vermehrten Blutzuckergehalt, wenn man also den Glycogenschwund aus der Leber betrachtet als Massregel des Körpers zur Vorbeugung einer Hypoglykaemie infolge der vermehrten Wärmeproduktion, dann würde man es hier mit einer Ueberkompensation zu tun haben.

Diese Ueberkompensation ist selbstverständlich ebenso wenig zu beweisen als auszuschliessen, ich möchte aber darauf aufmerksam machen dass Muskelarbeit keine Hypoglykaemie verursacht (BANG und STENTRÖM 6).

Dass die Hyperglykaemie in einigen Versuchen der Hyperthermie voranging (5 Tab. II) würde gegen die Ueberkompensationstheorie sprechen, wenn man nicht sofort den Einwand machen könnte dass die Wärmeproduktion schon früher gesteigert sein kann; kalorimetrische Versuche können ebensowenig die Frage lösen, denn bei Gleichbleiben der Wärmproduktion wäre noch eine verzögerte Wärmeverteilung denkbar.

Es gibt aber mehrere Gründe für die Annahme dass durch die Sympathicusreizenden Gifte das Leberglycogen mobilisiert wird und dass zufolge dieser Ausschwemmung eine Hyperglykaemie entsteht. Der Körper versucht den erhöhten Blutzuckergehalt wieder zur Norm zurückzuführen: dafür stehen ihm drei Wege offen: der überflüssige Blutzucker wird entweder als Glycogen in anderen Organe deponiert, oder er wird entfernt durch die Nieren, oder er wird verbrannt.

Es ist möglich dass ein Teil der Glycose durch Festlegung in anderen Organen aus dem Blute entfernt wird, ich habe das nicht weiter verfolgt. Bei der kunstlichen Hyperthermie durch Wärmestich verlieren aber auch die Muskeln ihr Glycogen; und eine intravenöse Injektion von koncentrierter Kochsalzlösung, die eine Hyperglykaemie

durch Reizung des zentralen Nervensystems veranlässt, lässt auch die Muskeln (vielleicht auch die Leber) ihr Glycogen verlieren (WILENKO 2); ausserdem haben die Versuche BANG's (3) gezeigt, dass nach einer Injektion von Glycose in die Blutbahn nur ungefähr die Hälfte des eingespritzten Zuckers in allen Organen einschliesslich der Leber wiederzufinden ist. Obgleich es also möglich ist, dass das zufolge einer β Injektion mobilisierte Glycogen teilweise festgelegt wird in anderen Organen, so verschwindet doch sicher der grössere Teil auf andere Wege. Es ist ja kaum anzunehmen dass ausser den von BANG untersuchten Organen irgendwo noch andere Depots bestehen würden, denn nach BANG kommen hierfur Haut, Muskeln,Darm, Blut, Lymphe, Knochen und Nieren nicht in Betracht.

Es bleiben also nur zwei Wege offen : die Entfernung der Glycose per renes und die Verbrennung. Die β Injektion wird aber bei Kaninchen und Meerschweinchen nie von einer Glycosurie gefolgt. Ein Teil des überflüssigen, durch die β Vergiftung in die Circulation gebrachten Blutzuckers, muss demnach wohl durch Verbrennung fortgeschaft werden : durch diese intensivere Verbrennung wird die Wärmeproduktion gesteigert und es folgt eine Hyperthermie, wenn die Wärmeabgabe nicht ebenso stark oder stärker erhöht wird.

Nun hat es den Anschein, als ob die Glycosurie gelegentlich an die Stelle der gesteigerten Verbrennung treten kann.

KREHL (5) meinte früher, dass es unmöglich wäre, bei Vögeln eine künstliche Hyperthermie zu erzielen, und wenn dies auch nicht zutrifft für Injektionen mit Bakterienprodukten, so zeigen die Hühner doch jedenfalls dem β gegenüber eine grössere Resistenz ihrer Temperatur als die Kaninchen und Meerschweinchen. Nur wenige Male gelang es mir, bei Hühnern durch eine β Injektion die Temperatur zu steigern und dazu war eine besonders grosse Dosis (150 Mgr.) erforderlich. Nun ist es auffallend dass die Hühner nach einer kleinen Dosis schon innerhalb einer Viertelstunde häufige wässerige Entleerungen deponieren, *welche immer reichlich Glycose enthalten.* Es ist kaum daran zu zweiflen, dass man es mit einer *Glycosurie* zu tun hat. Nur zwei mal Tab. IV N° 21 und 25 habe ich diese Glycosurie vermisst und gerade in diesen beiden Fällen war die Körpertemperatur erheblich gesteigert. Aus irgend welchen Grunde schien der überschüssige Blutzucker in diesen beiden Fällen nicht durch eine Glycosurie sondern durch eine Hyperthermie beseitigt zu sein.

Schliesslich möchte ich noch aufmerksam machen auf die verschiedene Wirkung des β und des Adrenalins : Beide wirken als Reiz für den Sympathicus, beide veranlassen einen Glycogenschwund aus der Leber und eine Hyperglykaemie. Bei Kaninchen verursacht diese

organismo della rana paralizzata dall'acido ossalico facendo un'iniezione endovenosa di cloruro di calcio.

L'acido citrico (ed il suo sale sodico) secondo JANUSCHKE agisce qualitativamente e quantitativamente come l'acido ossalico ed il cuore arrestatè da esso riprende a pulsare per azione del $CaCl_2$. JANUSCHKE non è dell'avviso di FRIEDENTHAL [1] che il cuore di coniglio sia paralizzato dall'oleato e dal fluoruro di sodio per effetto della sottrazione del calcio, perchè nelle sue ricerche sul cuore di rana osservò che queste due sostanze non producevano paralisi anche se somministrate in dosi molto maggiori delle equivalenti rispetto all'acido ossalico, ma soltanto una bradicardia modificabile dal calcio.

Anche gli acidi cloridrico, solforico, acetico, lattico (sempre in soluzioni equivalenti a quelle di acido ossalico : l'A. usò soluzioni N/5) avrebbero un'azione fondamentalmente diversa dall'acido ossalico : da una parte essa sarebbe più debole, d'altra parte il rallentamento e la completa paralisi del cuore non sarebbero abolite con l'aggiunta di sali di calcio, ma bensì per mezzo di carbonato di sodio.

Nel riguardo speciale degli acidi che formano col calcio dei sali poco solubili, il JANUSCHKE dice che essi — eccettuato l'acido citrico — non possono essere posti accanto all'acido ossalico. ***L'azione paralizzante degli acidi malonico, succinico e tartarico si presenterebbe come azione degli H·-ioni***, e ciò concorderebbe, secondo l'A., con la relativa innocuità dei sali corrispondenti in confronto di quelli dell'acido ossalico, ciò che fu già rilevato da HEYMANS [6] nelle sue ricerche sulle dosi tossiche per la rana.

OSCAR GROS [7] critica largamente le ricerche di JANUSCHKE e contraddice questo A. nei seguenti punti :

1°) JANUSCHKE, paralizzato il cuore di rana con soluzione N/5 di acido ossalico, non riuscì a farlo riprendere con l'irrigazione di una soluzione di NaCl al 0.7 %. GROS, paralizzato il cuore di rana con soluzione al 0,5 % (N/9), di *ossalato di sodio disciolto in una soluzione di NaCl e $NaHCO_3$ rispettivamente nelle concentrazioni del 0,7 % e 0,006 %* riuscì a farlo riprendere con una *soluzione di NaCl e $NaHCO_3$ nelle proporzioni sopradette*. Consente che col liquido di RINGER riprende meglio, ma assicura che : « das durch Natriumoxalat zum diastolischen Stillstand gebrachte Eskulentenherz kann, wenn die Vergiftung nur kurze Zeit gedauert hat, durch Auswaschen mit einer kalkfreien Lösung wieder zum Schlagen gebracht werden ».

2°) JANUSCHKE aveva trovato che l'acido citrico ed il citrato di sodio agoscono qualitativamente e quantitativamente come l'acido ossalico in concentrazione all'incirca equivalente. GROS trovò invece

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA.
DIRETTO DEL PROF. A. BENEDICENTI.

Sul meccanismo d'azione degli acidi

DEL

Dr MARIO CHIO
Aiuto e Libero Docente.

Sull'azione fisiologica, farmacologica e tossica degli acidi è da risolvere ancora il problema fondamentale; se cioè i fenomeni che essi provocano sugli organismi viventi siano causati dall'uno o dall'altro degli ioni componenti la molecola, o da entrambi insieme, o dalla molecola indissociata.

SZILI (1) dalle sue ricerche sull'azione tossica degli acidi concluse che l'azione fisiologica di un acido non dipende soltanto dalla sua costante di dissociazione: « es ist ersichtlich, dass die physiologische Wirkung einer Säure nicht allein von der Dissoziationgrade, d. h. von der Koncentration der freien Wasserstoffionen (Kationen) abhängig ist. Es müssen also noch andere Bedingungen die Wirkung bestimmen. Es können da die Anionen, die indissoziirten Säurenmolekule und endlich die bei der Neutralisation der Säure entstandene Salze in Betracht kommen ».

Prendendo specialmente in considerazione l'acido ossalico, è opinione generalmente ammessa che esso sia tossico in quanto fissa fortemente il calcio e provoca per tal modo notevoli spostamenti di questo elemento dai liquidi circolanti e dalle cellule.

R. KOCH (2) riuscì a riattivare il cuore di rana arrestato per poco tempo coll'ossalato di sodio, facendo circolare siero fresco di coniglio, e W. E. DIXON (3) facendo circolare liquidi contenenti calcio. FRIEDENTHAL (4) non sempre ottenne questo risultato sul cuore di coniglio, ma JANUSCHKE (5) conferma i risultati di KOCH e di DIXON, perchè riuscì a riattivare il cuore di rana, fermo in diastole (per azione dell'acido ossalico), anche da 15'—20', col far circolare liquido di RINGER contenente $CaCl_2$ in dose equivalente all'acido ossalico prima usato. Lo stesso A. riuscì pure a far riprendere l'intero

si forma un sale di calcio molto poco dissociato. Gli effetti sono in ogni caso identici.

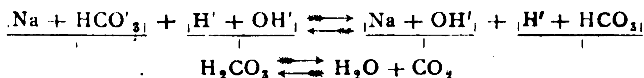
. Che l'acido ossalico sia molto tossico è nozione comune. LOEW ([11]) già dal 1893 stabilì che esso è per gli animali inferiori molto più velenoso dell'acido acetico e che i suoi sali sono più tossici degli acetati.

Secondo v. VIENTINGHOFF-SCHEEL ([12]) l'acido citrico sarebbe per il coniglio, il topo e la rana molto più velenose dell'acido tartarico, sia esso somministrato per iniezione sottocutanea che per iniezione intravenosa.

Per quanto riguarda la critica di GROS alle ricerche di JANUSCHKE, si può obbiettare a GROS stesso :

1°) In ordine al primo punto il GROS si pose in condizioni di esperienza troppo diverse da quelle di JANUSCHKE, perchè i loro risultati possano essere comparabili. Infatti il GROS paralizzo il cuore con soluzione di acido ossalico N/9, cioè molto più debole di quella usata da JANUSCHKE (N/5). Inoltre il primo fece la soluzione dell'acido ossalico in soluzione fisiologica (di 0,7 % di cloruro di sodio), contenente il 0,006 % di bicarbonato di sodio, e lo fece riprendere con questa stessa soluzione, mentre il JANUSCHKE paralizzo il cuore con soluzione fisiologica al 0,7 % di cloruro di sodio non contenente bicarbonato di sodio e non riusci a farlo riprendere con soluzione pura di cloruro di sodio al 0,7 %. Ora non soltanto la soluzione paralizzante usata dal GROS è molto più concentrata, ma sia essa che la soluzione fisiologica priva dell'acido ossalico contengono del bicarbonato di sodio. Ora è nota l'azione estremamente utile del bicarbonato di sodio per la funzione del cuore in quanto, secondo BORRINO e VIALE ([13]) costituisce una resistenza allo spostamento della reazione e tende a mantenere le concentrazioni relative di H'-ioni e di OH'-ioni in un giusto ed utile equilibrio. Comunque si svolga questa azione utile, è certo che se ad una soluzione di cloruro di sodio si aggiunge del bicarbonato sodico, questa, in confronto d' un'altra d' ugual concentrazione e priva di $NaHCO_3$, conterrà una maggior quantità di ioni sodio, si formerà, in presenza di acido ossalico, una maggior quantità di ossalato di sodio *non dissociato* e sarà come se — sia pure in grado molto piccolo — la concentrazione della soluzione di acido ossalico fosse minore. Inoltre l'acido carbonico che si metterà in libertà per effetto della reazione dell'acido ossalico sul bicarbonato tenderà in ogni caso a limitare la dissociazione dell'acido ossalico. Ne avverrà che, in complessa, la quantità degli ioni COO' sarà minore, e la differenza potrà essere resa manifesta da un differente comportamento dell'organo funzionante.

Successivamente il cuore lavato con soluzione contenente $NaHCO_3$ si troverà in condizioni ben diverse da quello lavato ed irrigato con soluzione contenente soltante NaCl, in quanto che — fra l'altro — nel secondo caso il tessuto è in presenza di una soluzione neutra, mentre nel primo caso, per l'idrolisi dell'$NaHCO_3$, la soluzione è leggermente alcalina :



$$Na + HCO'_3 + H' + OH' \rightleftarrows Na + OH' + H' + HCO_3$$
$$H_2CO_3 \rightleftarrows H_2O + CO_2$$

2°) In ordine al 2° punto, si vede che l'O. GROS ignorava completamente le ben note ricerhe di SABBATANI sull'azione delle sostanze decalcificanti, ed in modo speciale la publicazione sull'azione antagonista fra calcio e citrato trisodico ([14]). Infatti già fin dal 1900 SABBATANI stabilì che, in una miscela di soluzioni equimolecolari di cloruro di calcio e citrato trisodico, il calcio non viene più svelato dall'ossalato ammonico quando il citrato si trovi nella proporzione di 3 molecole per 1 di cloruro calcio : ciò perchè le molecole del citrato di calcio risultanti dalla reazione, pur essendo in soluzione, sono poco dissociate e quindi il calcio è proporzionalmente poco attivo. Infatti il citrato trisodico inibisce la coagulazione del sangue precisamente come l'ossalato di sodio pur senza dare un precipitato di citrato calcio : la concentrazione del Ca''-ione è però ugualmente diminuita e ciò equivale ad una diminuzione per precipitazione.

Non è quindi giustificato il ragionamento di O. GROS che l'ossalato *debba* essere più tossico del citrato *perchè è un più attivo precipitante del calcio.*

GROS giustamente osserva che non è possibile dare una dimostrazione diretta dell'azione delle sostanze precipitanti il calcio fin che non si conosca la solubilità dei sali di calcio risultanti, in rapporto al mezzo nel quale avviene la precipitazione ed al contenuto in CO_2 delle soluzioni. Purtuttavia egli studia l'azione comparata dell'ossalato di sodio e del citrato di sodio e mette i risultati delle sue osservazioni in rapporto con la intensità di precipitazione dell'ossalato e del citrato di calcio, come abbiamo già veduto, dicendo « Wiewohl also das Kalkfällungsvermögen des Natriumoxalates bedeutend grösser ist als das des Natriumcitrates ist seine Wirksamkeit auf das Herz schwächer ».

3° In ordine al 3° punto si deve osservare anzitutto che l'esposizione della tecnica sperimentale è troppo incompleta per convincere il lettore che il precipitato sia proprio un ossalato di calcio ; in 2° luogo non è da stupire che possa essere nel liquido contenuto nel cuore funzionante una tenue quantità di acido ossalico o di ossalato di sodio indissociati : il primo perchè nel cuore funzionante si trovano degli

H'ioni liberi che vietano la completa dissociazione dell'acido ossalico, il secondo perchè esistono in soluzione ioni Na' dei sali preesistenti che esercitano la stessa influenza sull'ossalato di sodio. Le molecole indissociate di acido ossalico e di ossalato di sodio poste in presenza di cloruro di calcio determineranno un'ulteriore precipitazione di ossalato di calcio perchè il cloruro di calcio è molto più dissociato dei sali nei quali il calcio è legato nei liquido organici (fosfato, carbonato, etc.) Questa esperienza del GROS non è dunque probativa.

In complesso, O. GROSS ha trascurato un importante elemento di giudizio quale è il grado di dissociazione dei sali di calcio presi di calcio presi in esame ; il JANUSCHKE dalla sola osservazione del diverso comportamento biologico ha dedotto che gli acidi cloridrico, solforico, acetico, lattico hanno un'azione fondamentale diversa da quella dell'acido ossalico, mentre non erano considerati il grado de solubilità e di dissociazione dei sali di calcio rispettivi.

A colmare queste lacune sono dirette le presenti ricerche : gli acidi presi in esame sono i seguenti : acetico, formico, lattico, tartarico, citrico, fosforico, arsenico.

A. — *Solubilità dei sali di calcio.*

Sulla solubilità dei sali di calcio degli acidi ossalico, acetico, formico, lattico, tartarico, citrico, fosforico, arsenico si hanno i seguenti dati :

TABELLA I.

Ossalato	HOLLEMANN	gr.	0,008	in	1000	di	H^2O	a 24°6
	KOHLRAUSCH	»	0,0062	»	»	»	»	a 26 , 3
	RICHARDS	»	0,0068	»	»	»	»	a 2[illegible]
	HERZ e MUHS	»	0,034	»	»	»		
Fosfato tricalcico (dal GUARESCHI Comm. Farmacopea It.)		gr.	0,08	»	»	»	»	
Tartrato (CASSELMANN)		»	0,8	»	»	»	»	fredda
Lattato (dal BEILSTEIN)		»	105,2	»	»	»	»	fredda
Formiato (LANDOLT tab. 1912)		»	166	»	»	»	»	a 25°
Acetato (LANDOLT tab. 1912)		»	374,3	»	»	»	»	a 20
Citrato (1)			—			—		—
Arseniato			—			—		—

(1) Non determinai la solubilità del citrato e dell'arseniato perchè i dati raccolti intorno agli altri sali sono sufficienti per lo scopo del lavoro.

La solubilità per litro in gr. equivalenti è la seguente :

Ossalato	gr	equiv.	0,00009
Fosfato	»	»	0,0015
Tartrato	»	»	0,0085
Lattato	»	»	0,9651
Formiato	»	»	2,554
Acetato	»	»	4,253

Abiamo dunque una serie di valori, che si può indicare così :

Ossal. < *fosf.* < *tartr.* < *latt.* < *form.* < *acet.*

B. — *Dissociazione dei sali di calcio.*

Un mezzo relativamente esatto per determinare la concentrazione degli ioni Ca'' consiste nel servirsi dell'acido ossalico come indicatore. I dati ottenuti non possono certo avere valore assoluto attuale, ma soltanto valore comparativo : come tali sono più esatti, a mio avviso, dei dati ottenuti per mezzo della conducibilità, perchè i sali studiati sono quasi tutti sali organici che formano complessi molecolari.

Le quantiti costanti di $CaCl^2$ in soluzione normale sono mescolate con quantità progressivamente crescenti di soluzioni normali dei diversi acidi ed ai miscugli si aggiunge una goccia di soluzione normale di acido ossalico, la precipitazione dell'ossalato di calcio dovrà avvenire con intensità sempre minore con l'aumentare della quantità degli acidi, fin che mancherà completamente, quando non sarà più raggiunto il valore del prodotto di solubilità dell'ossalato di calcio.

Le quantità rispettive di soluzioni equivalenti degli acidi, che occorrono per abbassare di tanto la concentrazione del Ca''-ione, che con quantità costanti di acido ossalico non si abbia più precipitazione, costituiranno un indice relativo molto approssimato della dissociazione dei singoli sali e dell'intensità con la quale viene spostato il calcio dalle sue combinazioni preesistenti per opera degli acidi stessi.

La tabella II indica quali sono le quantità di soluzione normale dei diversi acidi, che aggiunte a due cc. di soluzione normale di $CaCl_2$ abbassano la concentrazione del Ca''-ione libero fino ad un valore limite tale che per l'aggiunta di una goccia di soluzione normale di acido ossalico si abbia soltanto un leggerissimo intorbidamento.

Le goccie cadenti da una colonna di liquido sottoposta a pressione costante pesavano ciascuna gr. 0,0103.

TABELLA II.

Quantità di sol. norm. di Ca Cl_2	Quant. di sol. norm. di $(COOH)_2$	Quant. di sol. norm. dei diversi acidi
cc. 2	goccie 1	fosforico cc. 1,1
" 2	" 1	tartarico " 3
" 2	" 1	arsenico " 3,5
" 2	" 1	citrico " 3,6
" 2	" 1	lattico " 4,8
" 2	" 1	formico " 5,7
" 2	" 1	acetico " 8,8

Possiamo disporre i diversi valori nella serie seguente :

fosf. < *tart.* < *arsen.* < *citr.* < *latt.* < *form.* < *acet.*

A controllo dei dati contenuti nella tabelle II eseguii una serie di osservazioni, mescolando cc. 0,5 di soluzione normale di ciascuno degli acidi con 10 cc. di una soluzione limpida di bicarbonato di calcio, poi, dopo 1', aggiunsi una goccia di soluzione normale di acido ossalico e stabilii *quanto tempo* occorresse per la formazione delle prime traccie di intorbidamento.

Le una soluzione di bicarbonato è posta in presenza di un acido più forte dell'acido carbonico, questo viene sostituito dell'acido più forte con formazione del sale dell'acido stesso e liberazione di H_2CO_3.

In presenza di una certa concentrazione di H'-ioni, la dissociazione dell'acido ossalico sarà ostacolata ed il valore del prodotto di solubilità dell'ossalato di calcio sarà raggiunto con varia rapidità a seconda della rapidità con cui si dissocieranno i sali di calcio dei singoli acidi.

I dati ottenuti sono segnati nella tabella III.

TABELLA III.

Quantità di sol limpida di $Ca(HCO_3)_2$	Quant. di sol. N, dei diversi acidi	Quant. di sol N di $(COOH)_2$	Tempo occorrente per prodursi intorbidamento
cc 10	cc 0,5	goccie 1	ac. fosforico 13'
"	"	"	" lattico 10'
"	"	"	" tartarico 10'
"	"	"	" citrico 4'
"	"	"	" arsenico 3'
"	"	"	" formico 3'
"	"	"	" acetico 5''

I diversi valori possono essere disposti così :

fosf. > latt. = tart. > citr. > arsen. = form. > acet.

C. — *Tossicità degli acidi.*

Le indagini furono compiute su cuori di rana esculenta. Sospesi all'apparecchio di WILLIAM'S, esso erano irrigati con liquido di RINGER normale : appena le contrazioni apparivano regolari, i cuori venivano immersi in soluzioni N/50 degli acidi in questione, e si segnara quanto tempo fosse necessario per giungere alla completa paralisi. Nella tabella IV sono date le medie dei singoli tempi.

TABELLA IV.

Acido	Tempo	Osservazioni
Ossalico	4'	
Formico	15'	
Fosforico	21'	
Lattico	23'	il cuore si fa bianco e duro, come coagulato
Tartarico	28'	
Arsenico	30'	
Citrico	31'	
Acetico	74'	

Il grado relativo della tossicità può essere espresso dalla serie seguente :

Ossal. > form. > fosf. > latt. > tart. > arsen. > citr. > acet.

Confrontando le diverse serie si ha:

Solubilità: ossal. < fosf. < tart. < latt. < form. < acet.
Dissociazione: ossal. < fosf. < tart. < arsen < citr. < latt. < form. < acet
Tossicità: ossal. > form. > fosf. > latt. > tart. > arsen. > citr. > acet

La serie della tossicità comparata degli acidi non corrisponde con le serie della solubilità e della dissociazione dei sali corrispondenti di calcio.

Essa non corrisponde neppure con la serie della *dissociazione elettrolitica degli acidi*, così composta

Ossal. > fosf. > arsen. > tart. > citr. > form. > latt. > acet.

quale risulta dalla tabella V tratta dai dati contenuti nelle tabelle di LANDOLT, ediz. 1912.

TABELLA V.

Costanti di dissociazione elettrolitica, a 25°, degl. acidi:

Ossalico	=	3800	$.10^{-4}$
Fosforico	=	90	$.10^{-4}$
Arsenico	=	50	$.10^{-4}$
Tartarico	=	9,7	$.10^{-4}$
Citrico	=	8,2	$.10^{-4}$
Formico	=	2,14	$.10^{-4}$
Lattico	=	1.38	$.10^{-4}$
Acetico	=	0.186	$.10^{-4}$

Dobbiamo necessariamente riconoscere l'impossibilità, per ora, di spiegare l'intimo meccanismo dell'azione degli acidi, e se questa debba essere attribuita all'anione od al catione. Con molta probabilità entrambi gli ioni concorrono a determinare lo spostamento di equilibrio che si manifesta con le variazioni della funzione. Quando l'affinità dell'anione per il calcio è fortissimo, come nel caso dell'acido ossalico, prevale nettamente quella fenomenologia che si riconosce essere dovuta alle tumultuaria sottrazione di calcio: col diminuire dell'affinità fra l'anione ed il calcio, la sottrazione de questo sarà sempre meno violenta, così che altre variazioni potranno avvenire nello stato dell'equilibrio: ed a produrre queste variazioni concorrerà l'idrogenione in misura più o meno ampia.

Infatti se si ricerca la tossicità di acidi stereoisomeri, con uguale costante di dissociazione (CHIO, 9), si riconosce che il grado della loro tossicità corrisponde col grado della loro affinità per il calcio, mentre l'acido tartarico stesso, studiato in confronto dell'acido ossalico e di altri acidi, non occupa nella scala della tossicità quel grado che gli

competerebbe per riguardo al grado della solubilità e della dissociazione dei corrispondenti sali di calcio.

Inoltre, e pur trattando sempre dello spostamento del calcio, si desume dalla tabella III che la *velocità* con cui avvengono gli spostamenti dell'equilibrio nelle soluzioni di sali organici di calcio è molto differente pei singoli sali. Infatti, se confrontiamo la 2ª e la 3ª serie di valori, vediamo che la velocità delle reazione con la quale si sposta il calcio non corrisponde col grado della dissociazione del sale dal quale il calcio viene spostato.

cc 1,1		cc. 3		cc. 3,5		cc. 3,6		cc. 4,8		cc. 5,7		cc. 8,8
fosf.	<	tart.	<	arsen	<	citr.	<	latt.	<	form.	<	acet.
fosf.	<	tart.	=	latt.	<	cit.	<	arsen.	=	form.	<	acet.
13'		10'		10		4'		3'		3		5''

Si la velocità della reazione dipendesse esclusivamente dalla costante di dissociazione del sale di calcio, e la velocità della dissociazione fosse un valore costante, i singoli corpi delle due serie dovrebbero, — per la legge dell'azione delle masse —, occupare posti omologhi e fra le cifre della serie posta sopra dovrebbero correre rapporto uguali, in valore assoluto, a quelli che corrono fra le cifre della serie inferiore : in altre parole, la velocità con cui si raggiunge il valore del prodotto di solubilità dell'ossalato di calcio, quando l'acido ossalico sia posto a reagire con sali di calcio più solubili e più dissociati, dovrebbe essere proporzionale al grado di dissociazione dei sali stessi : invece non è così, e dobbiamo dedurne che pei singoli soli di calcio studiati esiste una *diversa rapidità di dissociazione*.

A tale fenomeno corrisponderà l'inverso : cioè il processo dell' associazione degli ioni costituenti i diversi sali di calcio non sarà ugualmente intenso in tutti i casi, e quindi la sottrazione del Ca"-ione dalle soluzioni che lo contengono avverrà — coeteris paribus — con diversa rapidità.

Tal fatto ha importanza grandissima in biologia, perchè le variazioni della funzione dipendono, più che dalla grandezza degli spostamenti, dalla rapidità con la quale gli spostamenti si compiono.

Anche in chimica pura si tende allo studio ed all'analisi dello svolgimento delle reazioni e dei complessi chimici che si determinano nel corso degli spostamenti degli equilibri. E tali studi avranno poi speciale importanza nel campo della chimica fisiologica e farmacologica, nella quale le leggi che regolano gli equilibri chimici sono tanto complesse ed indeterminate.

Si aggiunga ancora nel caso nostro che una speciale influenza

esercitano l'anidride carbonica ed i carbonati sulla solubilità e forse sulla dissociazione di alcuni sali organici: che le reazioni non avvengono in solvente puro, ma in un ambiente salino molto complesso, in mezzo colloidale, in presenza di membrane e semipermeabili e di diffusione.

Si deve per consequenza attendere che siano più sviluppate le conoscenze di chimica e di chimica-fisica degli equilibri salini nei mezzi viventi.

CONCLUSIONE.

Il grado dell'azione tossica degli acidi non concorda col grado della loro dissociazione, cioè con la concentrazione degli H'-ioni; e neppure concorda con la solubilità e la dissociazione dei sali di calcio corrispondenti : la tossicità non dipende quindi soltanto dall'azione dell'H'-ione, nè soltanto dall'azione dell'anione in quanto diminuisca la concentrazione del Ca''-ione e sposti il calcio dalle sue combinazioni preesistenti, ma da un fenomeno più ampio e complesso, nel quale concorrono molti dei fattori costituenti l'equilibrio salino dei liquidi organici.

Conclusion. — Le degré de l'action toxique des acides ne correspond pas avec le degré de leur dissociation, c'est-à-dire avec la concentration des H'-ions ; et ne correspond pas non plus avec la solubilité et avec la dissociation des sels de chaux correspondants : la toxicité ne dépend donc pas seulement de l'action de l'H'-ion, ni seulement de l'action de l'anion pour le fait qu'il diminue la concentration du Ca''-ion et déplace le calcium de ses combinaisons préexistentes, mais d'un phénomène plus ample et complexe, dans lequel concourent plusieurs facteurs de l'équilibre salin des liquides organiques.

BIBLIOGRAFIA.

1) SZILI. — P. A. — Bd. 115, S. 82, 1906.
SZILI. — P. A. — Bd. 130, S. 134, 1909.

2) KOCH R. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.* — Bd. 14, S. 153, 1881.

3) DIXON, W. E. — *Manual of Pharmakology.* — 1906, p. 344.

4) FRIEDENTHAL, H. — *Engelmann's Arch. f. Physiol.* — 1901, S. 145.

5) JANUSCHKE, H. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.* — Bd. 61, S. 363, 1909.

6) HEYMANS, J. F. — MALY'S JAHRESB. — Bd. 19, S. 78, 1890.

7) GROS, O. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.* — Bd. 71, S. 395, 1913.

8) EHRMANN. — *Z. f. Klin. Medizin.* — Bd. 72, H. 5-6, 1911.

9) CHIO, M. — *Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie.* Vol. 22, p. 473, 1912.

10) SABBATANI, L. — *Memorie della R. Accad. delle Scienze di Torino,* Serie II, Tomi 51, 52, 54, (1901, 1902, 1904).

11) LOEW, O. — MALY'S JAHRESB. — Bd. 22, S. 426, 1893.

12) VIENTINGHOFF-SCHEEL, ED. — *Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thérapie.* Vol. X, p. 175, 1902.

13) BORRINO, A. e VIALE, G. — *Arch. di Fisiologia.* Vol. 10, p. 535, 1910.

14) SABBATANI, L. — *Att. della R. Accad. delle Scienze di Torino.* Vol. 36, 1900.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN.
(VORSTAND : PROF. VON TAPPEINER).

Untersuchung der Wirkung kleinster Gaben von Aethyläther auf das isolierte Herz

VON

URSULA SARTER.

Ueber den Wert von Alkohol als Exzitans des Herzens besteht trotz der vielen Beobachtungen und Forschungen keine Klarheit. Auf klinischer Seite werden sie von vielen bei Herzschwäche in kleinen Mengen warm empfohlen, so in unserer Zeit der Alkohol von JÜRGENSSEN, BLACKADER und SZÜREK, KOBERT, LEYDEN und KLEMPERER, der Aether von EICHHORST, EBSTEIN und SCHWALBE. Andere hingegen verneinen jede analeptische Wirkung und halten einen günstigen Einfluss nur da für möglich, wo er aus den narkotischen Eigenschaften teils auf die Psyche (PENZOLDT, ROSENFELD) teils auf die Vasomotoren (GOTTLIEB und SAHLI, SCHMIEDEBERG) erklärt werden kann. Zu dieser Negierung einer erregenden Wirkung auf das Herz haben aber wohl hauptsächlich die unsicheren und einander widersprechenden Ergebnisse der experimentellen Pharmakologie beigetragen. Diese Untersuchungen wurden teils am Menschen und ganzen Tier — mit Alkohol : LICHTENFELS und FRÖHLICH, JAKOBI, TSCHESCHICHIN, ZIMMERBERG, RUGE, PARKES und WOLLOWICZ, SANDMANN, WERNICKE, MAKI, JAQUET und VON DER MÜHL, GUTNIKOW, WEISSENFELD, PÄSSLER, SWIENTOCHOWSKI, FINKELNBURG, SCHAFER, KOCHMANN, HASKOVEK, DIXON, JOHN ; — mit Aether : SANDMANN, KNOLL, OCOUNKOFF, PICKERING, DEROUAUX, BURKHARDT, UDEWALD, ARLOING, HEINZ, LISIN, PÄSSLER, — teils am isolierten Herzen — mit Alkohol : FONTANA, HUMBOLDT, DRESER, DIEBALLA, UMPFENBACH, BANDLER, MARTIN und STEVENS, HEMMETER, BOCK, BOTSCHAROW, BOEKE, KOCHMANN, GOTTLIEB und MAGNUS, TUNICLIFFE and ROSENHEIM, BACKMAN, MAKI, WOOD and HOYT, DOLD, WERNICKE, LOEB, BACHEM, DIXON; — mit Aether : DIEBALLA, BERESIN, LOEB, TUNICLIFFE and ROSENHEIM, DEROUAUX, KRONECKER — ausgeführt. Zur

näheren Orientierung verweise ich für den Alkohol auf die Arbeiten von KOCHMANN (1), BACKMAN (2) und DIXON (3), für den Aether auf jene von DEROUAUX (4).

Die Resultate sind so verschieden, dass es schwer ist, einen Einblick in die Wirkungsweise des Alkohols und Aethers zu gewinnen. Am einwandfreisten sind für die Herzwirkung die Resultate am isolierten Organ. Bei diesem steht fest, dass sowohl beim Warm- wie beim Kaltblüter 0,2-0,5 % als untere Grenze der schädlichen Alkoholdosen gefunden wurden. Der Aether ist in denselben Mengen nach den vergleichenden Untersuchungen von TUNICLIFFE and ROSENHEIM und LOEB giftiger als der Alkohol. Mit kleineren Alkoholdosen wurde am Kaltblüter vielfach eine Hebung der Herzkraft beobachtet (MAKI, BOEKE, WOOD and HOYT). Am Warmblüter wurden sie nur von 5 Untersuchern systematisch in einer grösseren Reihe von Experimenten angewandt: BACKMAN und BOTSCHAROW bemerkten nie eine Erhöhung der Herzleistung, ersterer schon von 0,05 % an eine Verschlechterung. Dagegen fanden LOEB, BACHEM und DIXON öfter in sicher einwandfreien Fällen eine Vermehrung der Herztätigkeit. Die Arbeit DIXONS (3) ist noch von besonderer Wichtigkeit, da sie mit der Beobachtung einer günstigen Wirkung bei geschwächten Herzen nicht nur ein neues und interessantes Moment geltend machte, sondern auch eine Erklärung darbot für die nicht so überzeugenden Ergebnisse der früheren Forscher an kräftigen und gut ernährten Herzen. Ich möchte deshalb näher auf die Arbeit eingehen. DIXON arbeitete mit dem LANGENDORFF'schen Apparat und Lockelösung an Kaninchen und Katzen. Er fand, dass 0,05-0,3 % Alkohol die Tätigkeit steigerte, besonders bei geschwächten Herzen, worunter er solche verstand, die längere Zeit ohne Glukosezusatz am Apparat geschlagen hatten. Dieser günstige Effekt kleiner Dosen trat noch deutlicher hervor bei zwei Tieren, die längere Zeit täglich mit Alkohol vorbehandelt worden waren. So liess nach Durchfluss von 0,8 % Lösung nach anfänglicher kurz dauernder Steigerung die Herzleistung bald nach und 2 % Lösung bewirkte sofort eine starke Verminderung der Tätigkeit. Jedoch zeigte sich hier, dass bei der nachfolgenden Durchströmung mit Salzlösung

(1) KOCHMANN. Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz. *Dieses Archiv*. 1904. XIII.

(2) BACKMAN. Die Wirkung des Aethylalkohols auf das isolierte überlebende Säugetierherz. *Skandinav. Archiv für Physiologie*. 1906. XVI.

(3) DIXON. The action of alcohol on the circulation. *The Journal of Physiology* 1907. XXXV.

(4) DEROUAUX. Nouvelles recherches sur l'action physiologique de l'éther sulfurique. *Dieses Archiv* 1909. XIX.

die Herzen sich nicht nur vollkommen erholten, sondern sogar besser als vorher schlugen.

Seitdem HAMILL (5) bewiesen hat, dass Alkohol bei der Durchströmung durch überlebende Herzen verbrannt wird, somit als Nahrungsstoff dient, und er dies als einen Grund für die günstige therapeutische Wirkung ansieht, schien alles für eine Hebung der Herzkraft zu sprechen, und es liess sich hoffen in einer DIXON analogen Versuchsanordnung mit Aether ähnliche positive Resultate zu erzielen. Nachdem nun im Sommer 1913 in diesem Archiv eine Arbeit erschien, von YAS KUNO (6), in der die DIXON'schen Versuche im einzelnen nachuntersucht wurden, ohne ein positives Ergebnis zu liefern, wurde in meiner nun folgenden Arbeit neben kleinen Gaben von Aethyläther auch Aethylalkohol auf seine Wirkung am isolierten Frosch- und Säugetierherzen geprüft.

I. VERSUCHE AM KALTBLÜTER

A. — NORMALES FROSCHHERZ.

1. — *William'scher Apparat und Registrierung mit Quecksilber-Manometer.*

Zunächst wurde der WILLIAM'sche Apparat benutzt. Die zwei Mariotteschen Flaschen für RINGER (7) bezw. Alkohol- oder Aetherlösung befanden sich durchschnittlich 19 cm. oberhalb des Herzens, das Ausflussrohr 18,5 cm. In den ersten Versuchen arbeitete ich mit den PERLES'schen Ventilen (8), die sich gut bewährten. Die Zeitmarkierung erfolgte in je 1/2 Minute. Die Frösche, grosse Ranae temporariae, wurden möglichst frisch gefangen benutzt. Zuerst liess ich den Alkohol und Aether, nachdem die Contraktionen gleichmässig oder in einzelnen Versuchen bereits kleiner wurden, 1/4 Stunde und länger durchfliessen.

A) *Versuche mit Alkohol.*

In 5 Versuchen mit Alkohol wählte ich eine Konzentration von 0,1 % = 1/50 MOL-Lösung, nachdem eine 0,5 % = 1/10 MOL-Lösung

---

(5) HAMILL: Cardiac Metabolism of Alcohol. *The Journal of Physiology*. 1910.

(6) YAS KUNO. Ueber die Wirkung des Aethylalkohols auf das isolierte und überlebende Säugetierherz. *Dieses Archiv*. XXII.

(7) Zusammensetzung der Ringerlösung: 0,6 % NaCl; 0,01 % $CaCl_2$; 0,01 % $NaHCO_3$; 0,0075 KCl.

(8) PERLES. Beiträge zur Wirkung des Solanins und Solanidins. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. Bd. 26. S. 94.

eine starke Schädigung im 1. Versuche ergeben hatte. Ich verwandte immer frisch bereitete und mit Sauerstoff gesättigte RINGER-bezw. Alkohol-RINGER-Lösung. Die Resultate geben die folgenden Tabellen wieder.

Versuch I.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse in mm	Frequenz pro Min.
3,40	Ringer	7	44
3 59	»	6 1/2	40
4 00	Alkohol 1/10 Mollös.		
4,12	»	5	16
4,15	Ringer		
4 45	»	5	20
4,50	Alkohol 1/50 Mollös.		
5,10	»	5	20
5,12	Ringer		
5,40	»	4	38
5,45	Alkohol 1/50 Mollös.		
6,00	»	3 1/2	28

Versuch II.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse in mm.	Frequenz pro Min.	Durchlauf in Tropfen
3,15	Ringer	4 1/2	18	40
3,38	»	3	24	36
3,40	Alkohol 1/50 Mollös.			
3,45	»	3 1/2	24	40
4,00	»	4	24	40
4 15	»	4 1/2	28	40
4,16	Ringer			
4,30	»	4	24	25

Versuch III.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz	Durchfluss
2.13	Ringer	5	26	38
2 55	»	6 2/3	20	42
2,56	Alkohol 1/50 Mollosung			
3,00	»	4 1/2	25	42
3.25	»	3	24	22
3,26	Ringer			
3,32	»	1 1/4	20	16
3,50	»	1	unregelmässig ca. 18	8
3,55	Alkohol 1/50 Mollosung			
3,58	»	2	18	12
4.12	»	1	14	10
4,15	Ringer			
4 20	»	1	14	7

Versuch IV.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz	Durchfluss
10,30	Ringer	4 1/2	18	rinnt: 23
10,42	Alkohol 1/50 Mollösung			
10.50	»	4 1/2	18	23
11,30	»	4	17	20
11 31	Ringer			
11 45	»	3 1/2	16	12

Versuch V.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz	Durchfluss
11 00	Ringer	4	22	26
11 19	»	2 3/4	28	25
11.20	Alkohol 1/50 Mollosung			
11 50	»	4 2/3	24	28
11,55	Ringe			
12.05	»	4	14	24

Während Herz I durch 1/10 MOL-Lösung eine Schädigung erfuhr, zeigte Versuch IV ein Gleichbleiben, II und V bei der ersten Gabe eine deutliche Zunahme der Höhe der Contraktionen und der Menge der ausgeworfenen Flüssigkeit. Die Frequenz verhielt sich stets verschieden. Bei Versuch III trat bei zweimaliger Gabe einmal eine Vergrösserung des Pulses ein.

B) *Versuche mit Aether.*

Von Aether (pro Narkosi MERCK) wählte ich eine 0,01 bis 0,05 % = 1/1000 bis 1/200 MOL-Lösung, da mich der erste Versuch lehrte, dass 1/100 MOL-Lösung nach anfänglicher Erhöhung der Herzleistung eine dauernde Schädigung hervorrief, die sich in baldigem Stillstand äusserte. Die RINGER-Lösung war immer mit Sauerstoff gesättigt in den nächsten 6 Versuchen, während bei der Aetherlösung kein Sauerstoff durchgeleitet wurde, um die Verdunstung des Aethers hintanzuhalten.

Versuch VI.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz	Durchlauf
3.30	Ringer	4 1/2	30	36
3,40	»	3	30	28
4,00	»	7	22	29
4,10	»	3	32	22
4.12	Aether 1/100 Mollösung			
4.20	»	4 3/4	26	20
4 25	»	7	24	16
4.35	»	2 1/2	24	15
4 36	Ringer			
4,40	»	3 1/2	24	15

Versuch VII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
2 10	Ringer	4 1/2	20
2 40	»	1 1/2	20
2 41	Aether 1/500 Mollösung		
2,45	»	3	24
3 00	»	1	22
3.01	Ringer		
3.10	Aether	3/4	20
3 15	»	2 1/4	20

Versuch VIII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz	Durchlauf
2.25	Ringer	4 1/2	20	12
2 34	»	3	26	10
2,35	Aether 1/800 Mollösung			
2 58	»	5 1/2	28	9
3 01	Ringer			
3 10	»	4	24	7

Bei den weiteren Versuchen wurde der FRANK'sche Vorhofventrikelverband (9) angebracht, um zu verhindern, dass sich infolge von Klappeninsuffizienz die Vorhöfe prall füllen und das Herz sich schlechter kontrahiert.

Versuch IX.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
2 30	Ringer	3 1/2	18
2 42	»	3	20
2.43	Aether 1/400 Mollösung		
2,50	»	8	22
2 52	Ringer		
3.00	»	10	10
4,10	»	8	10
4,12	Aether 1/400 Mollösung		
4,15	»	8	10

(9) O. FRANK. Die Wirkung von Digitalis auf das Herz. *Sitzungsbericht der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie*. München. 1898.

Versuch X.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
12,40	Ringer	4 1/2	17
12,52	»	4	17
12,57	Aether 1/400 Mollösung		
1,10	»	4	16
1,20	Ringer		
1,30	»	3	16
1,32	Aether 1/400 Mollosung		
1,40	»	4	16
1,43	Ringer		
1,50	»	2 1/2	18
1,52	Aether 1/400 Mollösung		
2,05	»	3	20

Versuch XI.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz	Durchlauf
3,10	Ringer	3 1/2	40	24
3,20	»	3	40	20
3,23	Aether 1/400 Mollösung			
3,40	»	5	40	24
3,43	Ringer			
3,50	»	4 3/4	40	24

In den folgenden Experimenten wurde die RINGER-Lösung auch ohne Sättigung mit Sauerstoff verwendet. Es sei bemerkt, dass beim WILLIAM'schen Apparat der Sauerstoff — wenigstens bei kurz dauernden Versuchen — ziemlich bedeutungslos ist, wie auch der folgende Kontrollversuch (XII) zeigt.

Versuch XII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz	Durchlauf
9,30	Ringer ohne O_2	3 1/2	40	25
10,00	»	3 1/2	40	25
10,30	»	2 1/2	40	16
10,31	Ringer mit O_2			
10,40	»	2	36	14
10,41	Aether 1/200 Mollösung			
10,50	»	1 1/2	32	12

Versuch XIII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
10,00	Ringer	4	36
10,15	Aether 1/200 Mollösung		
10,25	»	4	30
10,35	»	[illegible] 1/2	16
10,45	Ringer		
10,55	»	7	8

Versuch XIV.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz	Durchlauf
12,05	Ringer	3 1/2	30	40
12,20	»	2 1/2	30	38
12,25	Aether 1/200 Mollosung			
12,35	»	4	26	50
12,50	»	5 1/2	25	50
12,51	Ringer			
1,12	»	3	22	24
1,15	Aether 1/200 Mollösung			
1,25	»	3 3/4	22	24

Versuch XV.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
8,40	Ringer	3	20
8,50	»	2 1/2	30
8,52	Aether 12/oo Mollösung		
9,10	»	4	22
9,12	Ringer		
9,25	»	4 1/2	18
9,30	»	ca 3	unregelmässig
9,32	Aether 1/200 Mollösung		
9,40	»	4	28
9,43	Ringer		
9,50	»	4	28
10,00	Aether 1/200 Mollösung		
10,08	»	4	28

Versuch XVI.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
2,30	Ringer	3 1/2	26
3,10	»	4 1/2	22
3,12	Aether 1/400 Mollösung		
3,25	»	5	22
3,30	Ringer		
3,40	»	4 1/4	21

Versuch XVII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz	Durchlauf
10,35	Ringer	3	28	16
11,30	»	3 1/4	28	16
11.32	Aether 1/400 Mollösung			
11,50	»	5	28	28
12.08	»	6	28	28
12,10	Ringer			
12 20	»	5	28	22
12,28	»	4 3/4	28	20
12 30	Aether 1/400 Mollösung			
12.42	»	5	24	20

Um zu sehen, ob an der aus den vorigen Versuchen hervorgehenden immerhin raschen Verschlechterung der Herzaktion nicht die Perles'schen Ventile beteiligt wären, wurden die Experimente XVIII und XIX mit den Goldschlägermembranventilen ausgeführt.

Versuch XVIII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
8,35	Ringer	5	28
8,42	Aether 1/400 Mollösung		
8,55	»	3	32
9 20	»	7	34
9 23	Ringer		
9,40	»	5 1/2	34

Ae $\frac{1}{400}$ M

Curve zu XVII 11,30 h. — 11,46 h.

Versuch XIX.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
3,00	Ringer	4 1/2	38
3,28	»	4 1/2	37
3,30	Aether 1/400 Mollösung		
3,40	»	4 1/2	37
3,53	»	4 1/2	38
3,55	Ringer		
4,05	»	4 1/4	37

In diesen 13 Versuchen, bei denen der Aether zu einer Zeit gegeben wurde, in der das Herz kräftig und ohne Ermüdungserscheinungen schlug, konnte ich bei der ersten Darreichung von Aether 11 mal eine Zunahme der Kontraktionshöhen und der ausgeworfenen Flüssigkeitsmengen bemerken. Die Frequenz hingegen verminderte sich bei Grösserwerden des Pulses. Diese Ergebnisse sind aber mit Vorsicht aufzunehmen, da einige Kontrollversuche mit RINGER-lösung allein, deren Veröffentlichung ich wohl unterlassen kann, ähnliche Schwankungen im Anfang aufwiesen. Aber bei Wiederholung der Aethergabe z. B. bei Herz VII, X, XIV und XV trat der erstmals erreichte Effekt stets wieder auf, vorausgesetzt, dass diese Wiederholung zu einer Zeit stattfand, in der das Herz noch kräftig schlug. Jeder Apparatfehler bei Wechseln der Gefässe war ausgeschlossen, da eine absichtliche wiederholte Vertauschung derselben nie einen Einfluss hatte. Um das Ergebnis noch weiter zu sichern, gab ich in den folgenden zwei Versuchen den Aether abwechselnd mit RINGER-lösung in kurzen Pausen, etwa alle 5-10 Minuten.

Versuch XX.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
3,35	Ringer	4	26
4,10	»	3	24
4,12	Aether 1/200 Mollösung		
4,20	»	3	24
4,25	Aether 1/20 Mollösung		
4,32	»	4 1/2	18
4,35	Ringer		
4,42	»	3	22

Versuch XXI.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
8,50	Ringer	5	24
9,03	»	3 1/2	24
9,05	Aether 1/200 Mollosung		
9,10	»	5 1/2	22
9,15	Ringer		
9,20	»	5	23
9,23	Aether 1/200 Mollösung		
9,30	»	6 1/2	21
9,32	Ringer		
9,42	»	5 3/4	23
9,45	Aether 1/20 Mollosung		
9,50	»	8	20
9,53	Ringer		
9,55	»	5 3/4	23



9,03 h — 9,05 h.



9,08 9,10



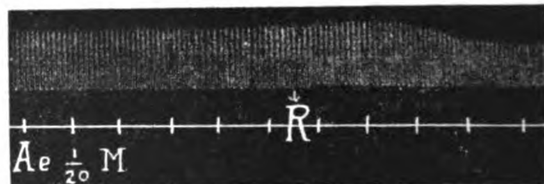
9,19 — 9,20



9,23 — 9,30



9,40



9,50 — 9,55

Diese beiden Versuche bestätigen die auf S. 485 beschriebenen Resultate und besonders beweisen Kurve und Tabelle zu Herz XXI sehr schön die Zunahme der Herzkontraktionen.

2. — *William'scher Apparat mit Registrierung durch Membranmanometer.*

(Nur Aetherversuche).

Als Membranmanometer diente das Gummimanometer, das O. FRANK in seinen Untersuchungen anwandte. Auch in diesen Experimenten nahm ich gewöhnlich Dosen von 0,01-0,05 %. Jedoch bemerkte ich öfter, gerade bei besonders kräftig schlagenden Herzen, dass eine stärkere Gabe, z. B. 1/20 MOL-Lösung = 0,5 % erst günstig einwirkte, während die kleinere ohne Einfluss geblieben war. In den folgenden Versuchen stellte ich den Sauerstoff während der Aetherdarreichung nicht ab, sondern ich liess die mit Sauerstoff gesättigte RINGER-Lösung im Verhältnis 6/1 zu der 6 fach konzentrierten Aetherlösung hinzutreten, was ich durch Einschalten einer entsprechend langen Glaskapillare in der Aetherzuleitung erreichte.

Versuch XXII

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
10.45	Ringer	6	28
11 00	»	3 1/2	38
11,10	»	4	38
11,12	Aether 1/200 Mollösung		
11,17	»	4	38
11,20	Ringer		
11,25	»	4	38
11,28	Aether 1/400 Mollösung		
11,32	»	5 1/2	34
11,34	Ringer		
11,39	»	5	36

Versuch XXIII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
2,50	Ringer	2 1/2	30
3,10	»	3 1/2	26
3,11	Aether 1/200 Mollösung		
3,15	»	3 1/2	27
3.18	»	4	28
3,20	Ringer		
3,30	»	5	28
3,31	Aether 1/200 Mollösung		
3,36	»	5	28
3,42	Ringer		
3,50	»	5	30
3,55	Aether 1/400 Mollösung		
4,00	»	5	28
4.05	Ringer		
4.10	»	5	28

Versuch XXIV.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
3 25	Ringer	5	31
3,45	»	5	30
3 46	Aether 1/20 Mollösung		
3 48	»	5 1/2	30
3,50	Ringer		
3,55	»	5	31
3,50	Aether 1/20 Mollösung		
4 00	»	5 3/4	30
4.01	Ringer		
4.05	»	5	30
4,06	Aether 1/10 Mollösung		
4 10	»	4 3 4	28
4.12	Ringer		
4.15	»	4 3/4	30

Versuch XXV.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
4 00	Ringer	3	23
4 07	Aether 1/200 Mollösung		
4.12	»	3	24
4,15	Ringer		
4.25	»	4	24
4 28	»	unregelmässig	
4.40	Aether 1,20 Mollösung		
4 44	»	regelmässig	23
4 46	Ringer		
4,50	»	3 1/2	23
4,52	Aether 1/20 Mollösung		
4,54	»	4 1/2	21
4,56	»	3	21
4,58	Ringer		
5,04	»	3 1/2	24
5,06	Aether 1/200 Mollösung		
5,10	»	3 1/2	24
5,12	Ringer		
5.20	»	3 1/2	23

Versuch XXVI.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
2 50	Ringer	3 1/2	25
3,00	»	4	26
3.01	Aether 1/20 Mollösung		
3.04	»	3	24
3 05	Ringer		
3,12	»	4	25
3,15	Aether 1/400 Mollösung		
3,18	»	4	25
3 20	Ringer		
3.25	»	4	24
3.30	Aether 1/200 Mollösung		
3 34	»	4 1 4	24
3 35	Ringer		
3,40	»	4 1/2	23

Versuch XXVII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
3,05	Ringer	3	42
3.20	»	3	40
3,22	Aether 1/200 Mollösung		
3,27	»	3	42
3,30	Ringer		
3,35	»	3	42
3,37	Aether 1/100 Mollösung		
3,42	»	3	42
3,45	Aether 1/50 Mollösung		
3,48	»	3 1/2	44
3,50	Ringer		
3,55	»	3 1/2	42
3,58	Aether 1/20 Mollösung		
4,05	»	4 1/2	44
4,15	»	5	44
4,20	Ringer		
4.22	»	7	44
4,25	»	3	44



3,54 — 4.05.

Versuch XXVIII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
10,10	Ringer	5 1/2	28
10,20	Aether 1/200 Mollösung		
10 25	»	5 1/2	28
10,30	Ringer		
10,40	»	5 1/2	28
10,41	Aether 1/20 Mollösung		
10,45	»	4	24
10,46	Ringer		
10 50	»	4	24
10,51	Aether 1/20 Mollösung		
10,54	»	3	21
10,55	Ringer		
11 00	»	5	23
11,01	Aether 1/20 Mollösung		
11,03	»	2 1/2	22
11,15	Ringer		
11,20	»	4	22

Diese 7 Experimente dienen auch zur Bestätigung des günstigen Einflusses von Aether auf das Froschherz. In der wirksamen Dosis war oft ein auffallender Unterschied vorhanden. So war z. B. für Herz XXIV und XXVII eine 1/20 MOL-Lösung anregend, für Herz XXVI und XXVIII deutlich giftig.

Bei Versuchen am William'schen Apparat die Veränderungen der isometrischen und isotonischen Curve durch Aether zu bestimmen, diente zur Volumschreibung ein Pistonrekorder, zur Aufzeichnung der Druckschwankungen das besprochene Membranmanometer. Leider war die Schreibung des Rekorders so mangelhaft, dass die Ergebnisse unbrauchbar sind.

3. — *Straub'scher Apparat.*

(Nur Aetherversuche).

Da zu vermuten war, dass bei einer Anordnung in der das Herz nicht so rasch erlahmte, eine fördernde Wirkung des Aethers noch deutlicher hervortreten müsste, benutzte ich zu den folgenden Versuchen den STRAUB'schen Apparat. Damit aber nicht die minimalen Aethermengen bei längerem Verweilen in der Glaskanüle verdunsteten, zumal wegen der Sauerstoffzufuhr, musste ich die Lösung dauernd erneuern können. Zu diesem Zwecke liess ich von den Mariotte'schen Flaschen her mittels eines feinen Glasrohres die frische Nährflüssigkeit nahe dem Herzen tief in die Glaskanüle eintreten, während die verbrauchte Lösung durch ein seitlich oben angeschmolzenes Rohr abfloss. Auf diese Weise war auch eine konstante Höhe der Flüssigkeit in der Kanüle garantiert.

Versuch XXIX.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
2,10	Ringer	17	34
2,50	»	17	35
2,51	Aether 1/33 Mollösung		
3,00	»	8	20
3,02	Ringer		
3,15	»	17	33
3,16	Aether 1/67 Mollösung		
3,26	»	11	20
3,28	Ringer		
3,35	»	16 1/2	26
3,36	Aether 1/135 Mollösung		
3,46	»	11	22

Versuch XXX.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
8,40	Ringer	45	20
9,30	»	45	19
9,31	Aether 1/200 Mollösung		
9,40	»	45	20
9,41	Ringer		
9 50	»	45	20
9 51	Aether 1/200 Mollösung		
10,00	»	45	20
10,01	Ringer		
10,10	»	45	22
10,11	Aether 1/200 Mollösung		
10,20	»	44	22
10 21	Aether 1/400 Mollösung		
10 30	»	45	20
10,31	Ringer		
12,00	»	37	22
12,01	Aether 1/400 Mollösung		
12,03	»	42	24
12,04	Ringer		
12,08	»	32	24
12,10	Aether 1/400 Mollösung		
12,14	»	32	24
12,15	Ringer		
2,30	»	18	24
2 32	Aether 1/200 Mollösung		
2,35	»	25	26
2 36	Ringer		
2,41	»	19	24

Versuch XXXI.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
11,25	Ringer	10	22
1,20	»	6	23
1,21	Aether 1/800 Mollösung		
1,30	»	6	22
1,36	Aether 1/400 Mollösung		
1,40	»	6	22
1,42	Aether 1/100 Mollösung		
1,45	»	4	20
1,46	Aether 1/40 Mollösung		
1,50	»	1 1/2	14
1,52	Ringer		
2,02	»	6	22

Versuch XXXII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
2 50	Ringer	11 1/2	30
2,51	Aether 1/80 Mollösung		
3,00	»	12	30
3,01	Ringer		
3,05	»	12	30
3,06	Aether 1/160 Mollösung		
3,10	»	11	28
3,12	Aether 1 200 Mollösung		
3,15	»	11	29
3,18	Aether 1/800 Mollösung		
3,25	»	16	32
3,26	Ringer		
3,40	»	12	30
3,55	Aether 1/800 Mollösung		
4,00	»	13 1/4	30
4,01	Ringer		
4,30	»	12	27
4,31	Aether 1/20 Mollösung		
4,35	»	12	25
4,36	Ringer		
4,37	»	16	25
4 40	»	12	25
4 41	Aether 1/20 Mollösung		
4 50	»	12	24
4,51	Ringer		
4 55	»	16	25

Versuch XXXIII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
3,05	Ringer	14	26
3,10	Aether 1/200 Mollösung		
3,15	»	13	26
3,16	Ringer		
3,20	»	13	25
3,25	Aether 1/400 Mollösung		
3,30	»	13	26
3,32	Ringer		
3,40	»	15	24
3,41	Aether 1/20 Mollösung		
3,45	»	12	17
3,46	Ringer		
3,55	»	13	24
3,56	Aether 1/400 Mollösung		
3,60	»	14	24

Versuch XXXIV.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
10,20	Ringer	11 1/2	34
10,43	»	11	34
10,44	Aether 1/200 Mollösung		
10,45	»	12	34
10,50	»	11	34
10,51	Ringer		
10,55	»	10	34
10,56	Aether 1/10 Mollösung		
10,57	»	11	34
11,05	»	5	22
11,06	Ringer		
11,12	»	8	30
11,15	Aether 1/200 Mollösung		
11,20	»	9	30
11,22	Ringer		
11,30	»	9 1/2	31

Versuch XXXV.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
9,25	Ringer		
9,40	»	20	46
9,41	Aether 1/20 Mollösung		
9.44	»	11	44
9,46	Ringer		
9.55	»	20	44
10,00	Aether 1/200 Mollösung		
10 04	»	19	42
10 06	Ringer		
10,15	»	20	42
10,40	»	17	34
10,41	Aether 1/800 Mollösung		
10,51	»	21 1/2	34
11,12	Ringer		
11.20	»	21	36
11,22	Aether 1/20 Mollösung		
11,30	»	22	26
11,31	Ringer		
11,35	»	23	34

Versuch XXXVI.

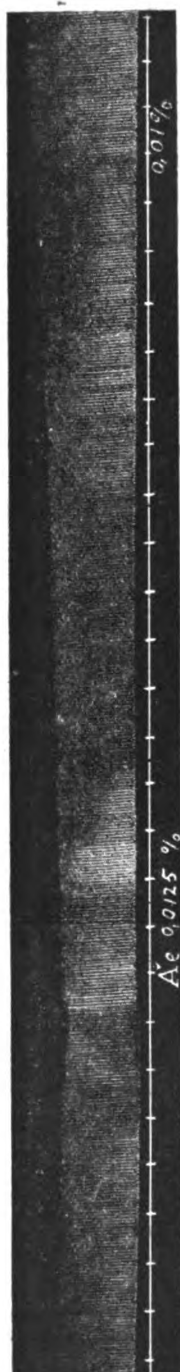
Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
8.55	Ringer	10	20
9.10	Aether 1/20 Mollösung		
9 13	»	4	16
9.14	Ringer		
9 30	»	10	20
9 31	Aether 1/1000 Mollösung		
9 35	»	12	22
9 40	Ringer		
9 45	»	10	21
9 47	Aether 1/20 Mollösung		
9 50	»	8	20

Versuch XXXVII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
8.45	Ringer	10 1/2	36
9,10	»	9	37
9,11	Aether 1/200 Mollösung		
9,12	»	12 1/2	36
9,13	Ringer		
9,19	»	10	34
9.20	Aether 1/200 Mollösung		
9,22	»	12 1/2	34
9 23	Ringer		
9,26	Gefässwechsel Ringer	10	34
9 28	Aether 1/200 Mollösung		
9,30	»	13	34
9,31	Ringer		
9,35	»	10	35
9,40	Aether 1/20 Mollösung		
9,42	»	11	34
9.46	»	9 1/2	34
9,50	»	8	33
9.51	Ringer		
9,55	»	8 1/2	33
9.56	Aether 1/10 Mollösung		
10,00	»	9 1/2	33
10,05	»	5	22
10,07	Ringer		
10,15	»	8	28

Versuch XXXVIII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
8,50	Ringer	12	30
9.10	»	14	32
9.11	Aether 1/200 Mollösung		
9,15	»	14	32
9.16	Ringer		
9,20	»	13	34
9.21	Aether 1/50 Mollösung		
9.25	»	10	30
9,30	»	8	26
9.31	Ringer		
9,40	»	8	30
9.55	»	9	34
10.20	»	9	34
10,21	Aether 1/800 Mollösung		
10,29	»	13	35
10,30	Aether 1/1000 Mollösung		
10,35	»	15	34
10,37	Ringer		
10,42	»	13 1/2	34
10,45	Aether 1/100 Mollösung		
10,47	»	14	34
10,50	Aether 1/200 Mollösung		
10,55	»	13 1/2	33
10,56	Aether 1/20 Mollösung		
10,58	»	10	32
10,59	Ringer		
11,08	»	12	33



10,17 — 10,31

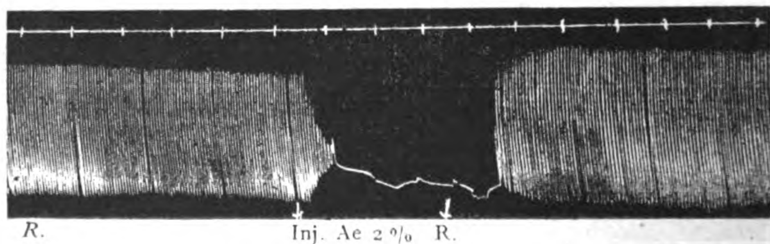
Versuch IXL.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
9,02	Ringer	16	30
9,20	»	17	30
9,21	Aether 1/200 Mollösung		
9,25	»	17	28
9,26	Ringer		
9,35	»	16	28
9,37	Aether 1/20 Mollösung		
9,42	»	17	28
9,45	Ringer		
9,50	»	17	27
9,52	Aether 1/40 Mollösung		
10,00	»	16	28
10,01	Ringer		
10,20	»	17	28
10,21	Aether 1/4 Mollösung		
10,30	»	Halbsystol. Stillstand	

Bei acht von diesen zehn Versuchen mit einer 1/100 bis 1/200 MOL-Lösung = 0,01 — 0,05 % bemerkte ich als Zeichen einer kräftigeren Herzleistung Verstärkung der Systolen. Manchmal war sie erheblich und regelmässig mehrmals hintereinander zu erhalten, so in Versuch XXX, XXXVII und XXXVIII.

Grössere Dosen, zu denen schon eine 1/20 MOL-Lösung gehörte, riefen — eventuell wie in Experiment XXXVII nach kleiner Anfangssteigerung — eine Schädigung hervor. Auch die Frequenz wurde herabgesetzt.

Der Stillstand, der mehrere Male bei einer 2 % und 2,5 % Lösung in 1/2 bis 9 Minuten eintrat, erschien in der Kurve als halbsystolisch.



R. Inj. Ae 2 % R.

Ausserdem zeigt dieses Beispiel ähnlich wie die Curve zu Versuch XXI eine Besserung der Herzleistung über das ursprüngliche Mass hinaus durch die einer starken Aethergabe folgende RINGER-Lösung, eine Erscheinung, die aus Versuch XXXII und XXXV auch hervorgeht.

Allmählich trat eine Gewöhnung an den Aether ein, so dass grössere, vorher stark schädliche Dosen nach einiger Zeit nicht mehr so giftig wirkten. So nahm in Versuch XXXV die Grösse des Hebelausschlags nicht mehr ab und nur die Frequenz wurde noch geringer.

In meinen *Experimenten am normalen, kräftig schlagenden Froschherzen* konnte ich also bei den verschiedensten Anordnungen *eine fördernde Wirkung kleiner Aethergaben konstatieren*. Diese äusserten sich darin, dass die nach anfänglichen Schwankungen normalerweise langsam abnehmende Kontraktionsgrösse und Menge der ausgeworfenen Flüssigkeit durch 0,01 — 0,05 % Aether und in einigen Versuchen durch 0,1 % Alkohol vermehrt wurde, während die Frequenz durchschnittlich bei Pulszunahme sich verminderte.

Bei grösseren Dosen, gewöhnlich von 0,5 % an, *wurden die Herzschläge kleiner und langsamer. Durch nachfolgende* RINGER-*Lösung wurde nicht nur diese Verminderung der Herzleistung aufgehoben, sondern oft wurde die Herzkraft bedeutend über das frühere Mass hinaus gesteigert*. Mit der Zeit trat eine Gewöhnung an grössere Dosen ein.

B. — GESCHWÄCHTES UND ARHYTHMISCH SCHLAGENDES FROSCHHERZ.

Nach mehr oder weniger langem Schlagen trat sowohl am WILLIAM'schen, als auch am STRAUB'schen Apparat bei jedem Herzen eine Ermüdung auf, die endlich zum Stillstand führte. Gab man in dieser Zeit dieselben Dosen von Alkohol und Aether, die zu Beginn des Versuches die Herzaktion gefördert hatten, so wurde jetzt der Stillstand nie aufgehoben, die Abnahme der Kontraktionen nie verhindert, sondern immer so sehr verstärkt, dass der Stillstand in erheblich kürzerer Zeit auftrat als mit RINGER-Lösung, ja von dieser öfter noch aufgehoben wurde, wie auch die nachstehende Kurve zeigt.

Auch bei einem mit Aether nicht vorbehandeltem Herzen bewirkte die erste Aethergabe von 1/400 zu einer Zeit, wo die Pulsgrösse schon stark reduziert war, nur noch Verschlechterung der Herzaktion.

Versuch XL.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz
4,10	Ringer	3	34
4,30	»	4 3/4	33
5,00	»	6	30
5,22	»	2 1/2	28
5,23	Aether 1/400 Mollosung		
5,26	»	Stillstand	

In anderen Versuchen führte ich eine Schwächung der Herzleistung künstlich herbei. So erniedrigte ich das zuführende Gefäss mit Nährflüssigkeit oder erhöhte am WILLIAM'schen Apparat das Ausflussrohr. Letzteres ist in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Versuch XLI.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz	Durchfluss	Bemerkungen
12,40	Ringer + Sauerst.	4	36	30	
1,05	»				Erhöhung des Ausflussrohres um 4,5 cm.
1,07	»	5	35	33	
1,12	»				Erhöhung des Ausflussrohres um 4,5 cm.
1,20	»	6	30	33	
1,40	»				Erhöhung des Ausflussrohres um 2,5 cm.
1,42	»	4	30	25	
1,43	Aether 1/400 Mollösung				
1,50	»	3	28	5	
1,51	Ringer + Sauerst.				Erniedrigung des Ausflussrohres um 2,5 cm.
1,54	»	3 1/2	34	7	
1,55	»				Erniedrigung des Ausflussrohres um 4,5 cm.
2,00	»	4	24	12	
2,02	»				Erniedrigung des Ausflussrohres um 4,5 cm.
2,05	»	5	20	12	
2,07	Aether 1/400 Mollösung				
2,12	»	3 1/2	20	8	

Nachdem also durch Erhöhung des Ausflussrohres um 11,5 cm eine Schwächung der Kontraktionen eingetreten war, wirkte der Aether nur ungünstig.

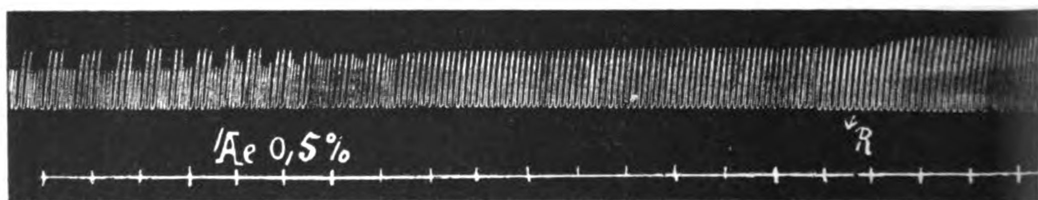
Bei einem zufällig mit Chloral vorbehandelten Tier war auch nur ein schädigender Einfluss durch eine 1/400 MOL-Lösung zu erzielen.

Bei der STRAUB'schen Anordnung belastete ich den Schreibhebel so lange mit Gewichten, bis das Herz sich nur mehr schlecht kontrahierte. Durch kleine Aethergaben erlahmte es noch stärker.

Sehr selten traten beim Froschherzen Arhythmien auf. Nur Herz XLII schlug von Anfang an ungleichmässig.

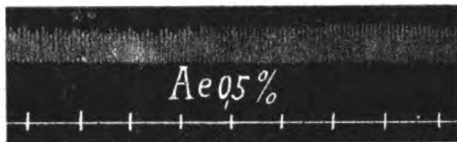
Versuch XLII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Pulsgrösse	Frequenz	Bemerkungen
9,10	Ringer	4 1/2	24	unregelmässig
9,20	Aether 1/200 Mollösung			
9,25	"	4 1/2	26	
9,30	Ringer			
9,35	"	4 3/4	20	Nach je 2 Schlägen Pause
9,36	Aether 1/200 Mollösung			
9,40	"	5 1/2	24	Nach je 8 Schlägen Pause
9,42	Ringer			
9,55	"	8 : 5	22	siehe Curve unregelmässig
9,56	Aether 1/20 Mollösung			
10,00	"	8 1/2	17	regelmässig
10,04	Ringer			
10,05	"	10	17	
10,15	"	8	10	unregelmässig
10,16	Aether 1/20 Mollösung			
10,18	"	4	15	regelmässig
10,19	Ringer	6	15	
10,25	"	4 1/4	14	unregelmässi



9,54 h. — 10,05 h

In zwei der schon wiedergegebenen Versuche, nämlich in Versuch III und XXV traten zwischendurch Arhythmien auf, die bei Herz III durch 1/50 MOL-Lösung Alkohol und bei Herz XXV durch eine 1/20 MOL-Lösung Aether prompt beseitigt wurden. In Versuch XXV und XLII beobachtete man interessante Gruppenbildung, wo der einzelne Schlag jedesmal wieder in derselben Form auftritt, eine Erscheinung, auf die O. FRANK (10) in seiner « Dynamik » schon näher einging.



Curve zu Versuch XXV. 4,38 h. — 4,43 h.

Während also der *Aether und Alkohol auf Herzen, die zwar noch regelmässig schlugen, aber durch lange Tätigkeit oder andere Momente eine Herabsetzung der Kontraktionsgrösse zeigten, nur schädigend wirkte,* was auch mit der Anschauung DOLDS (11) übereinstimmt, wurden *Arhythmien* sowohl am gut schlagenden wie geschwächten Herzen *aufgehoben* und zwar wie Versuch XLII und XXV zeigen eher durch grössere Gaben, selbst wenn diese, wie zuletzt bei Herz XLII, eine Verminderung der Pulsgrösse veranlassten.

II. — VERSUCHE AM WARMBLÜTER

A. — NORMALES SÄUGETIERHERZ.

Da die DIXON'schen (12) Alkoholergebnisse nach der Methode von LANGENDORFF gewonnen wurden, wählte auch ich sie bei meinen Experimenten. Als Versuchstiere dienten Kaninchen. Sie wurden durch Nackenschlag getötet und das ausgeschnittene Herz wurde möglichst schnell an die die LOCKE-Lösung zuführende Kanüle gebunden. Das Herz befand sich in einem Glasgefäss, das in einem Wärmebad von 38°C. stand. Die durchströmende LOCKE-Lösung war ebenfalls auf 38°C. vorgewärmt, indem sie durch Glasschlangen, die sich auch im Wasserbad befanden, durchfloss. Der Druck, mit dem die Lösung durch das Herz strömte, wurde durch eine Sauerstoffbombe hergestellt.

---

(10) FRANK. Zur Dynamik des Herzmuskels. *Habilitationsschrift,* München 1895, auch in der *Zeitschrift für Biologie,* Band 32.

(11) DOLD. Ueber die Wirkung des Aethylalkohols und verwandter Alkohole auf das isolierte Froschherz. *Inaugural Dissertation,* Tübingen 1906.

(12) L. c. No 3.

Die Druckregulierung wurde dadurch erzielt, dass der durch die Lösung perlende Sauerstoff durch ein Rohr ausströmen musste, das beliebig tief — meist 60 cm — in Wasser getaucht wurde. So war ein Konstantbleiben von Temperatur und Strömungsgeschwindigkeit während des Versuchs garantiert und dadurch hervorgerufene Fehler (13) ausgeschaltet. Die Schreibung erfolgte nach der Suspensionsmethode mittelst Rädchenübertragung nach oben und aussen vom Wärmebad. Die Nähr-, bezw. Giftlösungen befanden sich in besonderen Gefässen. Durch verschiedene Schaltung konnte der Wechsel der einzelnen erfolgen. Wenn injiziert wurde, geschah es mittelst eines nahe dem Herzen angebrachten T-Rohres, nachdem die zu injizierende Flüssigkeit vorher auf die Temperatur der durchströmenden gebracht war.

Versuch XLIII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag in mm.	Frequenz pro Minute
9,35	Ringer	18	54
9,55	"	18	56
9,57	Alkohol 0,03 %		
10,00	"	17	54
10,02	Ringer		
10,10	"	18	56
10,15	Alkohol 0,03 %		
10,20	"	18	56
10,22	Ringer		
10,25	Alkohol 0,3 %		
10,30	"	16	56
10,32	Ringer		
10,40	"	18	54
10,45	Aether 0,025 %		
10,50	"	17	54

(13) LANGENDORFF. Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. *Pflügers Archiv*. Bd. 61, 1895, u. Bd. 66, 1897.
SCHIRRMACHER. Ueber den Einfluss der Strömungsgeschwindigkeit in d. Kranzarterien d. isolierten Säugetierherzens auf Stärke u. Frequenz d. Herzschlages. *Inaug. Diss.* Rostock 1901.

Versuch XLIV.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
2,50	Locke [14]	24	64
3,15	»	20	60
3,16	Aether 0,025 %		
3,20	»	18	60
3,22	Locke		
3,25	»	19	60
3,27	Aether 0,025 %		
3,40	»	13	64
3,42	Locke		
3,50	»	20	66
3,52	Aether 0,5 %		
3,54	»	3	42
3,56	Locke		
4,10	»	9	60

Versuch XLV.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
2,45	Ringer	10	43
3,00	»	8	42
3,01	Aether 0,025 %		
3,05	»	6 1/2	42
3,06	Ringer		
3,20	»	6	40
3,21	Aether 0,05 %		
3,25	»	5	38
3,30	Ringer		
3,35	»	6	40
3,37	Aether 0,01 %		
3,40	»	5 3/4	40
3,42	Ringer		
3,45	»	6	40
3,50	Aether 0,5 %		
3,53	»	2	32
3,55	Ringer		
4,00	»	5	40
4,01	Adrenalin	12	60

[14] Zusammensetzung der Lockelösung : 0,92 % NaCl ; 0,042 % $CaCl_2$; 0,024 % KCl ; 0,015 % $NaHCO_3$ + 0,1 % Dextrose.

Da die Schreibung auf obige Weise manchmal versagte, ging ich darauf über, das Herz ausserhalb des Wärmebades anzubringen. Die Kanüle, an der das Herz befestigt war, trat unterhalb des Wasserspiegels aus dem Wärmebad aus und war möglichst kurz gewählt, um eine Abkühlung der Lösung zu verhindern. Die Herzen schlugen bei dieser Anordnung sehr gleichmässig und lange.

Versuch XLVI.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
9 40	Locke	34	104
10.00	"	34	90
10 01	Aether 0,01 °/₀		
10,07	"	20	86
10,10	Locke		
10,20	"	22 1/2	80

Versuch XLVII.

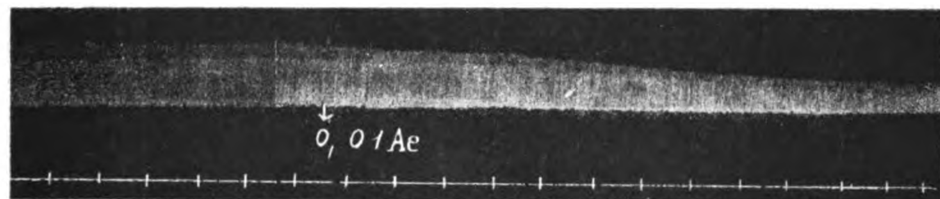
Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
9 35	Locke	20	62
9.45	"	20	66
9,46	Alkohol 0,01 °/₀		
9 50	"	20	66
9,55	Locke		
10 00	"	21	64
10.03	Alkohol 0,05 °/₀		
10,07	"	20	64
10.10	Locke		
10,15	"	20	64
10.18	Alkohol 0,1 °/₀		
10.22	"	17	62

Versuch XVLIII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
1,15	Locke	12	56
1,16	Injection Alkohol 0,3 % 16°		
1,18	»	11	56
1,22	Injection Locke 16°		
1,25	»	12	56
1,27	Injection Locke 16°		
1,30	»	12	54
1,32	Injection Aether 0,01 % 16°		
1,35	»	12	52
1,39	Injection Aether 0,03 % 16°		
1,42	»	10	52

Versuch IL.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Durchfluss in ccm.
10,15	Locke	15	96	15
10,40	»	16	84	10
10,41	Aether 0,01 %			
10,45	»	14	84	13
10,47	Locke			
10,52	»	14	80	9 1/2
11,25	»	8 1/2	72	9
11,27	Aether 0,01 %			
11,32	»	5	64	12
11,35	Locke			
11,40	»	8	64	7 1/2
11,41	Aether 0,005 %			
11,45	»	6 3/4	62	10



11,24 h. — 11,33 h

Versuch L.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Durchfluss in ccm
3,05	Locke	11	88	10
3,40	»	10	84	9
3,41	Aether 0,001			
3,50	»	9 1/2	82	11 1/2
3,55	Locke			
4,10	»	8	78	8
4,12	Aether 0,01			
4,17	»	8	76	10
4,20	»	7	72	10

Versuch LI.

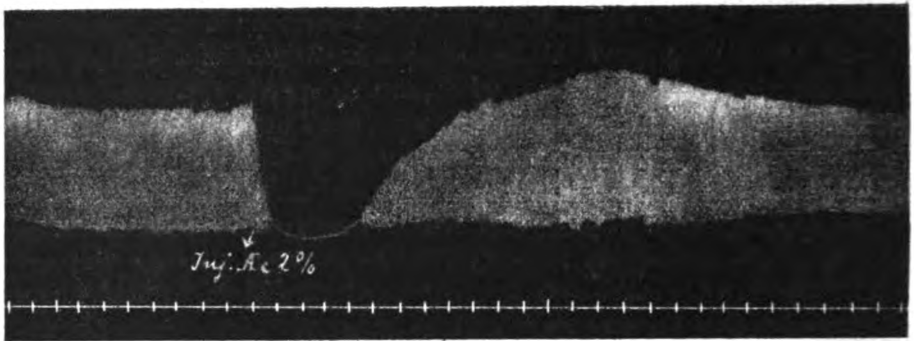
Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
11,05	Lockedurchfluss	16	38
11,10	Injection 10 ccm Locke kalt		
11,12	»	14	34
11,15	»	16	38
11,20	Injektion 10 ccm Locke kalt		
11,21	»	13	36
11,24	»	16	38
11,25	Injektion 10 ccm Locke 38°		
11,27	»	16	38
11,30	»	16	38
11,32	Injektion 10 ccm Locke 38°		
11,35	»	16	38
11,37	Inj. 10 ccm Alkohol 0,025 % 38°		
11,38	»	14	34
11,40	»	16	38
11,42	Inj. 10 cmm Alkohol 0,3 % 38°		
11,44	»	13	32
11,48	»	15	38
11,50	Injektion 10 ccm Locke 38°		
11,52	»	16	38
11,55	Inj 10 ccm Alkohol 0,3 % 38°		
11,57	»	10	36
12,05	»	13	36
12,07	Injektion 10 ccm Alkohol 1 % 38°		
12,10	»	6	36
12,15	»	7	33
12,25	Injektion 10 ccm Locke 38°		
12,30	»	10	36

Diese 9 Versuche am Kaninchenherzen ergaben nie eine Förderung der Herzleistung durch kleine Gaben von Alkohol und Aether. Von ersterem nahm ich 0,01 bis 1 % = einer 1/500 bis 1/5 MOL-Lösung, von letzterem 0,001 — 0,5 % = einer 1/1000 bis 1/20 MOL-Lösung. Die Stärke der Contraktionen war keinmal vermehrt. Alkoholdosen bis 0,3 % waren unwirksam, eine Grenze, die mit den Resultaten früherer Arbeiten übereinstimmt, der Aether schädigte oft noch in Gaben von 0,01 %, indem die Höhe des Hebelausschlags abnahm. Dagegen bestätigte sich mir die von DIXON ([15]) und DEROUAUX ([16]) angegebene Tatsache, dass bei sehr stark giftigen Dosen die nachfolgende LOCKE-lösung, ähnlich wie am Froschherzen, die Contraktionen über das ursprüngliche Mass hinaus verstärkte. Die folgende Tabelle und die Curve mögen als Beispiel dafür dienen.

Versuch LII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag
10.40	Lockedurchlauf	30
10.55	"	28
10,56	Inject. Aether 2 % 10 ccm	"
10,57	"	Stillstand
11,02	"	39
11,10	"	23
11,12	Inject. Aether 0,5 % 10 ccm	"
11,13	"	Stillstand
11,18	"	23
11.25	Inject. Aether 0,1 % 10 ccm	"
11,26	"	12
11.35	"	16
11.40	Inject. Aether 2 % 10 ccm	"
11.41	"	Stillstand
11,47	"	21
11.52	"	14

([15]) L. c. No 3.
([16]) L. c. No 4.



Die Frequenz sank in allen Versuchen von Anfang an konstant, und nur stark schädigende Dosen verminderten sie rascher.

Die Durchflussmenge, die normalerweise auch allmählich abnahm, was Brodie [17] und Loeb [18] schon betonten, wurde durch Aether deutlich vermehrt, ob der Aether schädigte oder nicht, eine Ansicht, die Backman [19] und Kuno [20] auch für den Alkohol vertraten; es ist eine Erweiterung der Coronargefässe durch Aether bezw. Alkohol vorhanden. Trotzdem man hierdurch eine Besserung der Herztätigkeit auch nach den Anschauungen Kochmanns [21], Derouauxs [22] und Gottliebs [23] erwarten durfte, blieb eine solche in meinen Versuchen aus.

Nachdem hier zu Dixons [24] Ergebnissen ein Gegensatz gefunden wurde, untersuchte ich auch die Einwirkung von Aether und Alkohol auf das ohne Dextrose ernährte Herz.

In den ersten Alkoholversuchen benutzte man als Nährflüssigkeit verschieden zusammengesetzte Blutmischungen. Backman [19] nahm Locke-Lösung mit der Begründung, dass das mit Blut schon reichlich ernährte Herz auf noch hinzugegebenen Alkohol nicht mehr stark reagieren könnte. Dixon [24] liess nun in der Locke-Lösung bei

---

(17) Brodie. *The Journal of Physiology*. 1903. Bd. 29.

(18) Loeb. Beeinflussung des Coronarkreislaufs durch einige Gifte. *Archiv für experim. Path. und Pharmak.* 1904. Bd. 51

(19) L. c. No 2.

(20) L. c. No 6.

(21) L. c. No 1.

(22) L. c. No 4.

(23) Gottlieb und Meyer. *Experimentelle Pharmakologie*. Berlin und Wien. 1910.

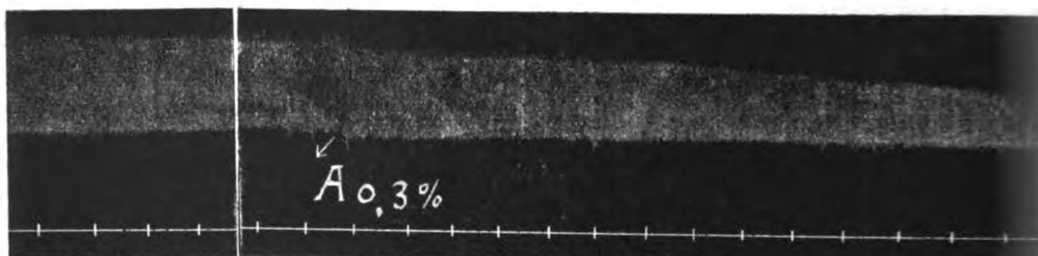
(24) L. c. No 3.

vielen Experimenten ausserdem noch die von LOCKE ([25]) als Nahrungsstoff nachgewiesene Dextrose fort. Diese dadurch geschwächten Herzen erfuhren nach ihm durch 0,05 — 0,3 % Alkohol eine ausserordentliche Steigerung ihrer Leistungsfähigkeit. Versuche der Art ergaben bei mir keine Bestätigung dieser Resultate. wie aus den folgenden Tabellen und Curven ersichtlich ist.

Versuch LIII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
8,55	Locke ohne Dextrose	42	104
9,30	»	19	84
9,31	Alkohol 0,05 %		
9,37	»	9	78
9,38	Locke ohne Dextrose		
9.44	»	12	80
9.45	Alkohol 0.05 %		
9.48	»	8	75
9.49	Locke ohne Dextrose		
9,58	»	12	80
10 00	Alkohol 0,05 %		
10.10	»	10	76
10,15	Locke ohne Dextrose		
10.20	»	12	70
10,25	Alkohol 0,1 %		
10,28	»	9	64
10.35	Locke ohne Dextrose		
10 50	»	12 1/2	56
10 51	Alkohol 0,3 %		
10,56	»	7 1/2	56
11.00	Locke ohne Dextrose		
11.05	»	10	54
11.10	Aether 0,001		
11.12	»	10	50
11,15	»	10	46
11,16	Locke ohne Dextrose		
11,25	»	10 1/2	44
11,26	Alkohol 0,03 %		
11,30	»	8	44
11,31	Locke ohne Dextrose		
11,35	»	10	44

([25]) LOCKE. The action of dextrose on the isolated mammalian heart. *The Journal of Physiology*. Bd. 31, 1904.
LOCKE and ROSENHEIM. The consumption of dextrose by mammalian heart muscle. *The Journal of Physiology*. 1907. Bd. 36.



10,50 — 10,58 h. Curve zu Versuch LIII.

Der folgende Versuch wurde mittelst der GOTTLIEB-MAGNUS schen Ballonschreibung registriert durch Pistonrekorder.

Versuch LIV.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
0.55	Locke ohne Dextrose	8	70
11.15	»	8	68
11,16	Aether 0 005 %		
11,18	»	5	70
11,24	»	5	32
11.26	Locke ohne Dextrose		
11.30	»	6	30
11 35	»	6 ½	28
11.36	Aether 0 002 %		
11.42	»	4 ½	44
11,43	Aether 0 001 %		
11.48	»	3	42
11.55	»	Stillstand	
11 58	Locke ohne Dextrose	»	

Versuch LV.

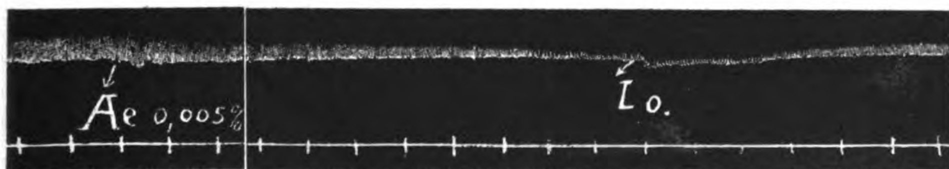
Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
3 50	Locke mit Dextrose	22	84
4,05	»	20	78
4 08	Locke ohne Dextrose		
4,45	»	13	66
4.46	Alkohol 0,1 %		
4,50	»	11	64
4,51	Locke ohne Dextrose		
5,00	»	12 ½	62
5.01	Alkohol 0,05 %		
5,06	»	11	64
5,07	Locke ohne Dextrose		
5,15	»	12	60

Diese Versuche ergaben, dass *0,05 — 0,3 % Alkohol sowie kleinste Aethergaben niemals eine Kräftigung der Herzkontraktionen hervorriefen*, sondern dass die am wohlernährten Herzen nahezu unwirksame Dosis 0,03 % Alkohol in Versuch LIII noch eine starke Schädigung verursachte. Diese Resultate stimmen also mit jenen KUNOS (26) überein, der durch Alkohol weder am kräftigen noch am geschwächten Herzen eine fördernde Wirkung sah. Uebrigens hatte auch LOEB (27), dessen positive Ergebnisse mit Blutlösung gewonnen waren, mit RINGER-Lösung nur eine schädigende Wirkung durch Alkohol gesehen. Aus Versuch LIII geht hervor, dass eine *Gewöhnung an Alkohol* erfolgt. Die durch die erste Darreichung von 0,05 % bewirkte Depression der Herzkraft, ist bei den folgenden Gaben weit geringer, worauf schon BOEKE (28) und KUNO (29) aufmerksam machten. Auch die Herabsetzung der Frequenz durch höhere Concentrationen wurde von Letzterem erwähnt.

B. — ABSTERBENDES UND DURCH EINGRIFFE IN SEINER TÄTIGKEIT GESTÖRTES HERZ.

I. — *Wirkung auf das durch langes Schlagen im Absterben begriffene Herz.*

Wie beim Frosch, so brachte auch beim Kaninchen dieselbe Menge Alkohol und Aether, die am frischen Herzen unwirksam gewesen war, am absterbenden Herzen eine starke Schädigung hervor. Höhe und Frequenz der Contraktionen nahmen rasch ab ; oft erfolgte in wenigen Minuten der Stillstand bei Herzen, die mit LOCKE-Lösung noch 2-3 mm hohe Curven gezeichnet hatten Nachfolgende LOCKE-Lösung konnte Abnahme und Stillstand bald wieder beseitigen.



(26) L. c. No 6.

(27) LOEB. Wirkung des Alkohols auf das Säugetierherz. *Archiv für experim. Path. u. Pharm.* 1905, Bd. 52.

(28) J. BOEKE. Bijdrage tot de pharmakologie van het hart. *Inaug. Dissertat.* Amsterdam, 1901. Ungenügendes Referat im *Zbltt. f. Innere Medizin,* 1902.

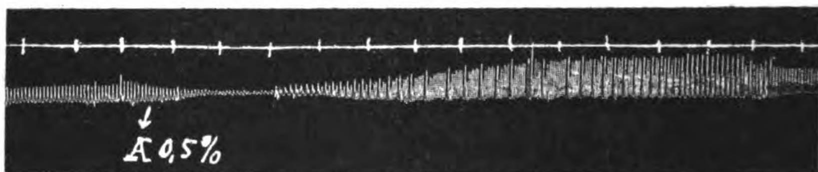
(29) YAS KUNO. Wirkung einwertiger Alkohol auf das überlebende Säugetierherz. *Archiv f. experiment. Pathologie und Pharmakologie,* 1913. Heft 6.

2. — *Wirkung auf das durch Druckveränderung vermindert schlagende Herz.*

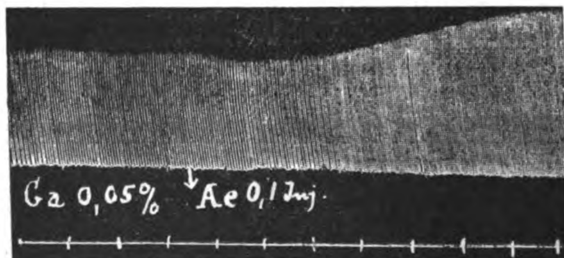
Bei starker Herabsetzung des Druckes der durchströmenden Flüssigkeit wurden die Contraktionen langsamer und schwächer. Durch Alkohol oder Aether wurde nie eine Besserung erzielt.

3. — *Wirkung auf das erstickte Herz.*

Durch Weglassen des Sauerstoffes erfolgte eine beträchtliche Schwächung des Herzens. In einem Versuch trat durch Injektion von 0,5 % Alkohol zweimal eine kurze Besserung auf, Aether 0,1 % war im selben Falle unwirksam. Zwei in der gleichen Art ausgeführte Kontrollversuche bestätigten diese Erfahrung nicht. Da aber keine augenscheinlichen Fehler in der Versuchsanordnung statthatten, nahm ich den Fall in Curve hier auf.



Hier möchte ich noch ein anderes, nur einmal erhaltenes Resultat erwähnen und mit Curve und Tabelle erläutern, nämlich die Aufhebung einer Calciumschädigung durch Aether-injektion.



Versuch LVI.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Bemerkungen
11,35	Locke	27	ca 130	regelmässig
11,40	Locke Injektion 5 ccm			
11,44	»	27	ca 130	»
11,50	Calcium 0,024 % Inj. 5 ccm			
11,52	»	52	ca 120	»
11,56	Calcium 0,05 % Inj 5 ccm			
12,00	»	Stillstand		
12,02	Locke Inj und Durchlauf			
12,05	»	16	42	»
12,15	»	16	112	»
12,16	Calcium 0,05 % Durchlauf			
12,18	»	18	86	»
12,25	»	15	48	unregelmässig
12,27	Aether 0,1 % Inj 5 ccm			
12,30	»	24	50	regelmässig
12,45	»	14	42	»
12,47	Aether 0,1 % Inj. 5 ccm			
12,50	»	12 1/2	50	»
1,00	»	9	20	»
1,02	Aether 0,1 % Inj. 5 ccm			
1,04	»	Stillstand		
1,05	Locke Durchlauf			
1,12	»	»		

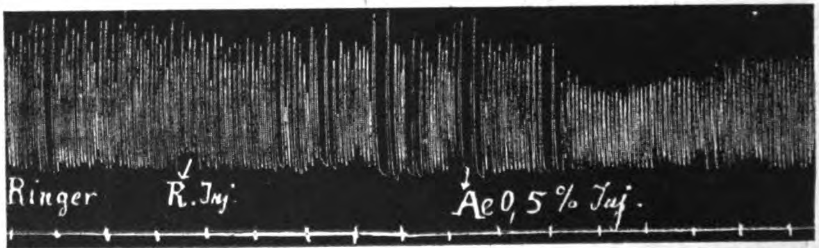
In einem Kontrollversuch beobachtete ich, dass eine starke Gewöhnung an Calcium statthat, so dass ein lang mit Calcium behandeltes Herz mit Lockelösung ohne diese Erhöhung der Calciummenge schlechter schlägt und erst durch Calcium wieder zu kräftigeren Kontraktionen angeregt wird. Der Durchfluss war durch Calcium erhöht.

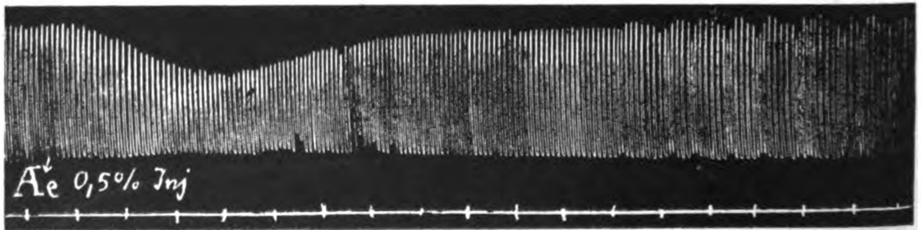
4. — *Wirkung auf das flimmernde Herz.*

Das isolierte mit LOCKE-Lösung gespeiste Herz wurde durch Reizung mit Induktionsströmen zum Flimmern gebracht. Dieser Zustand wurde durch kleine Gaben von Alkohol und Aether nie aufgehoben, durch grössere verstärkt, was auch LOEB (30) erkannt hatte. Eine Analogie zu Campher wurde in dieser Hinsicht also nicht gefunden. Injektionen von 5 ccm 0,05-0,2 % Calciumchlorid hoben das Flimmern sogleich auf, was mit den Erfahrungen HERINGS (31) übereinstimmt.

5. — *Wirkung auf das arhythmisch schlagende Herz.*

Mannigfaltige Arhythmieformen traten unwillkürlich bei einer besonderen Anordnung zur Herzisolierung auf, die ich einige Male ausprobierte. Hierbei wurden die Tiere langsam aus der Carotis verblutet, während von der Vena Jugularis aus RINGER-lösung einfloss, die auf 40° vorgewärmt war, sich dann allmählich bis auf Zimmertemperatur abkühlte. Nach vollendeter Verblutung wurde eine Kanüle in die Aorta eingebunden, das Herz ausgeschnitten, frei an der Luft bei Zimmertemperatur aufgehangen und von der Kanüle aus mit RINGER-Lösung durchströmt. Wie aus den folgenden Kurven und Tabellen hervorgeht, werden alle Arten von Unregelmässigkeiten durch Aether und Alkohol beseitigt, ebenso wie am Froschherzen.





(30) L. c. No 27.
(31) HERING. *Centralblatt für Physiologie*, 1903.

Versuch LVII

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Bemerkungen
11,25	Ringer	im Mittel 15	25	unregelmässig
11,50	"	ca 19	25	"
11,53	Injection Ringer 10 ccm			
11,55	"	ca 19	25	"
11,56	Inj Aether 0,5 % 10 ccm			
11,58	"	10	22	regelmässig
12,00	"	18 1/2	18	"
12,01	Inj Aether 0,05 % 10 ccm			
12,03	"	12	18	"
12,05	"	19	18	"
12,09	"	ca 19	18	unregelmässig
12,20	"	ca 18	21	"
12,21	Inj. Aether 0,05 % 10 ccm			
12,25	"	ca 17	21	"
12,30	Injection Aether 0,025 % 10 ccm			
12,34	"	ca 17	20	"
12,38	Inj. Aether 0,5 % 10 ccm			
12,40	"	12	16	regelmässig
12,45	"	8	9	"
12,58	"	Stillstand		
1,03	Inj Ringer 10 ccm	"		
1,08	Inj. Aether 0,05 %	"		

Dieser Versuch wurde mit dem Pistonrekorder registriert.

Versuch LVIII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Bemerkungen
10,45	Ringer	38 : 18 : 23	6	unregelmässig
10,55	»	36 : 18 : 22	6	»
10,56	Aether 0,025 Inj. 10 ccm			
11,00	»	36 : 22	4	»
11,02	»	20 : 22	5	»
11,04	Ringer Inj. 10 ccm			
11,09	»	36 : 22	6	»
11,20	»	ca 26	6	»
11,21	Aether 0 5 % Inj 10 ccm			
11,25	»	10 : 11	9	»
11,30	Aether 0,5 % Inj. 10 ccm			
11,33	»	5	6	regelmässig
11,35	Ringer Inj. 10 ccm			
11,37	»	10	7	»
11,38	Aether 0,05 % Inj. 10 ccm			
11,40	»	9	7	»
11,43	Ringer Inj. 10 ccm			
11,45	»	11	7	»
11,50	Aether 0,5 % Inj. 10 ccm			
11,52	»	4 1/2	5	»
11 53	Ringer Inj 10 ccm			
12,00	»	6	6	»
12 02	Aether 0,01 % Inj. 10 ccm			
12,05	»	6	6	»

Dieser Versuch und die folgenden wurden mittelst Häckchenschreibung registriert.

Versuch LIX

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Bemerkungen
11,10	Ringer	ca 32	17	unregelmässig
11,32	»	30 : 13	24	Alternans
11,35	Ringer Inject. 5 ccm			
11,40	»	29 : 14	23	»
11,42	Aether 0,005 °/₀ Inj. 5 ccm			
11,46	»	24 : 17	24	»
12,00	»	ca 18	9	unregelmässig
12,02	Aether 0,1 °/₀ Inj. 5 ccm			
12,06	»	18	6	regelmässig
12,09	Aether 0,5 °/₀ Inj. 5 ccm			
12,10	»	12	1	»
12,12	»	18	12	»
12,25	Aether 0,5 °/₀ Inj. 5 ccm			
12,26	»	8	3	»
12,29	»	15	11	»
12,50	»	ca 8	20	unregelmässig
12,51	Alkohol 1,0 °/₀ Inj. 5 ccm			
12,53	»	7	20	»
12,55	»	8	20	regelmässig
1,10	»	ca 4	34	unregelmässig
1,11	Aether 1,0 °/₀ Inj. 5 ccm			
1,13	»	ca 2 1/2	28	»
1,15	»	4 1/2	18	regelmässig
1,30	»	3 1/2	20	»
1,31	Aether 0,005 °/₀ Inj. 5 ccm			
1,35	»	3	18	»

Versuch LX.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Bemerkungen
4,40	Lockedurchlauf	36	12	regelmässig
5,05	"	ca 36	36	unregelmässig
5,07	Aether 0,05 $^0/_0$ durchlauf			
5,12	"	33	23	regelmässig
5,18	Aether 0,25 $^0/_0$ durchlauf			
5,23	"	25	20	"
5,26	Lockedurchlauf			
5,45	"	ca 18	32	unregelmässig
5,48	Alkohol Inj. 0,05 $^0/_0$ 5 ccm			
5,50	"	ca 19	23	"
5,55	"	ca 16	28	"
5,58	Aether Inj. 0,1 $^0/_0$ 5 ccm			
6,00	"	18	8	regelmässig
6,15	"	ca 13	26	unregelmässig
6,17	Alkohol 0,1 $^0/_0$ durchlauf			
6,20	"	ca 8	16	"
6,23	"	ca 15	10	"
6,25	Aether 0,05 $^0/_0$ durchlauf			
6,28	"	ca 2	18	"

Eine Arhythmie oder besser Allorhythmie möchte ich noch näher erörtern, die beim isolierten Säugetierherzen auffallend häufig auftritt, nämlich den Alternans. Schon LANGENDORFF bemerkte ihn an seinem Präparat und viele Forscher haben ihn seitdem erwähnt. Auch beim Menschen wurde er gefunden. So beschrieben 1905 VOLHARD ([32]) 3 und RIHL ([33]) 5 Fälle. In den folgenden Jahren TABORA ([34]) und REHBERG ([35]) je vier.

([32]) VOLHARD. *Münchner Medizinische Wochenschrift*, 1905, No 13.

([33]) RIHL. *Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie*, 1905 und 1906.

([34]) v. TABORA. Ueber Herzalternans und seine Beziehungen zur kontinuierlichen Herzbigeminie. *Münchn. med. Wochenschr.*, 1908, No 14 und 1908, No 41.

([35]) REHBERG. Ueber Herzalternans. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1909, 68.

Hering wandte seine Aufmerksamkeit darauf hin und suchte das Wesen des Alternans zu ergründen (36). Er erklärt ihn als partielle Asystolie und lässt sich darin auch durch die vorkommende Gegensinnigkeit des Pulses und die mangelhaften Ergebnisse des Elektrokardiogrammes (37) bestärken, da die austreibenden Herzteile von der Asystolie betroffen sein können, während die den Spitzenstoss und das Elektrokardiogramm aufzeichnenden Teile gut kontrahieren und umgekehrt.

In meinen Versuchen trat der Alternans häufig auf, ohne dass ich eine Ursache für ihn hätte finden können. So beobachtete ich ihn in einem der Versuche, nämlich LXI, deren Anordnung S. 522 beschrieben ist. Aus Protokoll LXI und den folgenden Tabellen und Curven geht hervor, dass Alkohol und Aether diese Erscheinung nicht verstärken, wie es Derouaux (38) bei Katzen mit 0,15-0,75 °/₀ Aetherlösung bemerkte, sondern dass der Unterschied zwischen grosser und kleiner Contraktion geringer wird und meist ganz verschwindet, indem die grosse nurmehr die Höhe der kleinen besitzt oder die gemeinsame Höhe wenig und nur vorübergehend die ursprüngliche Höhe der kleinen Contraction übersteigt.

---

(36) H. E. Hering. Das Wesen des Herzalternans. *Münchn. med. Wochenschr.*, 1908, No 27.

(37) Derselbe. Experimentelle Studien an Säugetieren über das Elektrokardiogram. *Pflügers Arch.*, 1909. Bd. 127 und *Zeitschr. f. experimentelle Pathologie und Therapie*, 1909. Bd. 7.

R. H. Kahn. Das Elektrokardiogramm. *Asher Spiros Ergebnisse der Physiologie*, 1914. Bd. 14.

(38) L. c. No 4.

Versuch LXI.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Bemerkungen
10,15	Locke	12 : 5	16	**Alternans**
10,28	„	12 : 5	14	„
10,30	Alkohol 0,1 %			
10,33	„	9 : 6	20	„
10,40	„	Stillstand		
10,43	Locke			
10,50	„	10 : 5	14	„
10,58	Alkohol 0,1 %			
11,01	„	Stillstand		
11,03	Locke			
11,12	„	12 : 7	17	„
11,20	„	11 : 5	18	„
11,22	Alkohol 0,01 %			
11,25	„	9 : 5	20	„
11,30	„	8 : 4	20	„
11,31	Locke			
11,35	„	9 : 5	24	„
11,40	Alkohol 0,01 %			
11,44	„	9 : 5	27	„
11,48	Locke			
12,20	„	8 : 4	18	„
12,22	Aether 0,01 %			
12,24	„	4	19	**regelmässig**
12,28	„	3	10	„
12,30	„	Stillstand		
12,31	Locke			
12,40	„	„		

Versuch LXII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Bemerkungen
4,30	Lockedurchlauf	24 : 14	56	Alternans
4,35	Inj. Alkohol 0,05 °/o 10 ccm 38°			
4.37	"	18 : 14	48	"
4.39	"	14	46	regelmässig
4.41	"	18 : 14	48	Alternans
4.42	Inj. Alkohol 0 05 °/o 10 ccm 38°			
4 44	"	14	48	regelmässig
4 55	"	21 : 16	52	Alternans
4.57	Inj. Alkohol 0.1 °/o 10 ccm 38°			
4 59	"	16	50	regelmässig
5,00	"	21 : 18	52	Alternans
5 01	Inj. Locke 10 ccm 38°			
5.05	"	21 : 18	50	"
5.10	Inj Aether 0 01 °/o 10 ccm 38°			
5.13	"	17	50	regelmässig
5,30	"	21 : 14	56	Alternans
5.31	Inj. Alkohol 1 °/o 10 ccm 38°			
5.33	"	5	58	regelmässig
5,35	"	7	56	"
5,40	"	18 : 14	56	Alternans
5.42	Inj. Aether 0 5 °/o 10 ccm 38°			
5 43	"	Stillstand		
5,46	"	6	60	regelmässig
6 00	"	16 : 14	56	Alternans

Versuch LXIII

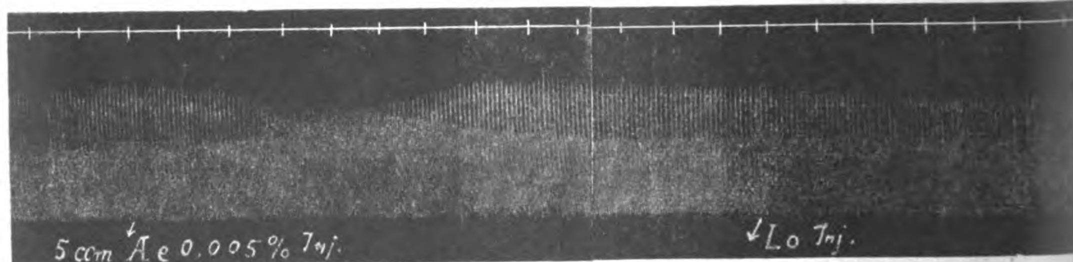
Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Bemerkungen
3,05	Lockedurchlauf	50	51	regelmässig
3.20	"	47 : 32	48	Alternans
3,22	Inj. Alkohol 0,01 °/o 10 ccm 38°			
3,26	"	44 : 32	48	"
3 29	Inj. Alkohol 0 03 °/o 10 ccm 38°			
3,32	"	45 : 37	46	"
3.45	"	44 : 35	46	"
3,46	Inj. Aether 0,01 °/o 10 ccm 38°			
3.49	"	40 : 34	46	"

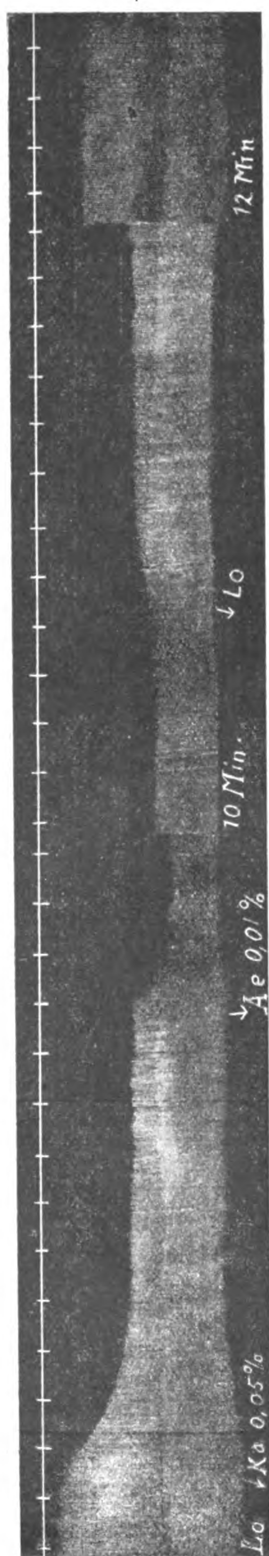
Die folgenden Versuche sind in der auf S. 503 beschriebenen Anordnung ausgeführt.

Versuch LXIV.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Bemerkungen
3,15	Lockedurchlauf	17 : 11	50	Alternans
3,25	Aether Inj 0,005 °/₀ 10 ccm 38°			
3,27	"	14	40	regelmässig
3,31	"	17 : 10	42	Alternans
3,32	Locke Inj. 10 ccm 38°			
3,40	»	17 : 10	42	"
3,42	Aether Inj. 0,05 °/₀ 10 ccm 38°			
3,45	"	12	40	regelmässig
3,52	"	17 : 12	44	Alternans
3,55	Alkohol Inj. 0,3 °/₀ 10 ccm 38°			
3,59	"	12	52	regelmässig
4,02	"	12 : 9	58	Alternans
4,05	Alkohol Inj. 0,3 °/₀ 10 ccm 38°			
4,06	"	14	72	regelmässig
4,09	»	10	64	"
4,12	»	11 : 10	60	Alternans

Um 4,15 verschwand auch der letzte Unterschied zwischen den Schlägen und das Herz schlug noch 2 Stunden weiter mit LOCKE-Lösung ohne Alternans mehr zu zeigen.





Curve zu Versuch LXVI.

Versuch LXV.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Bemerkungen
9 25	Lockedurchfluss	19 : 13	108	Alternans
9,32	Aetherdurchfluss 0,005 %			
9,45	"	10 $^1/_2$	98	regelmässig
9.46	Lockedurchfluss			
9,55	"	15 : 9	98	Alternans
9,56	Aetherdurchfluss 0,001 %			
10,02	"	9 : 7	94	"
10 04	Lockedurchfluss			
10.10	"	10 : 6	92	"

Versuch LXVI.

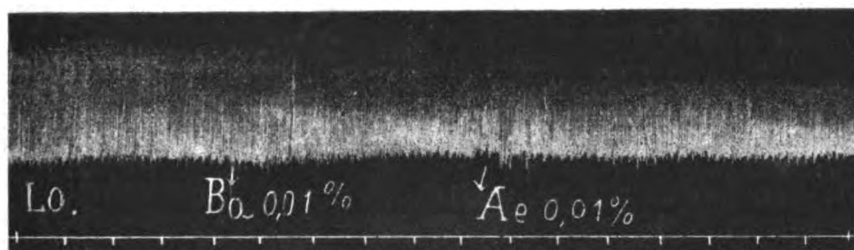
Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Bemerkungen
11,15	Lockedurchfluss	22 : 8	128	Alternans
11,25	KCl 0,05 % durchfluss			
11,28	"	13 : 8	122	"
11,30	Aether 0.01 % durchfluss + Kaliumchlorid			
11,31	"	6	116	regelmässig
11.41	"	8	110	"
11.43	Lockedurchfluss			
11.46	"	11 : 8	92	Alternans
11.58	"	20 : 5	92	"
12,20	"	10 : 8	78	"
12 21	Aether 0,01 % durchfluss			
12,24	"	8	80	regelmässig
12,27	Lockedurchfluss			
12,30	"	12 : 5 $^1/_2$	74	Alternans

Dieser Versuch zeigt ein durch Chlorkalium geschädigtes Herz. Auch hier wurde der durch Kalium nicht beseitigte Alternans durch Aether sofort aufgehoben.

Künstlich konnte ich den Alternans in Versuch LXVII durch Chlorbaryum hervorrufen. Auch hier wurde er durch Aether beseitigt.

Versuch LXVII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Bemerkungen
10,30	Locke	15	78	regelmässig
10,40	»	15 1/4	62	»
10,41	Inj. Chlorbaryum 0,001 % 5 ccm			
10,53	»	15	60	»
10,54	Inj. Chlorbaryum 0,01 % 5 ccm			
10,56	»	16 : 12	56	Alternans
10,57	Aether 0,01 % durchlauf + Chlorbaryum			
11,02	»	12	56	regelmässig
11,05	Lockedurchlauf			
11,20	»	10	6	»
11,21	Chlorbaryum 0,01 % durchlauf			
11,33	»	9 : 7	6	Alternans
11,35	Aether 0,01 % + Chlorbaryum			
11,38	»	7	56	regelmässig
11,40	Chlorbaryum 0,01 %			
11,45	»	8 : 6 1/2	51	Alternans
11,46	Aether 0,01 % + Chlorbaryum			
11,50	»	5 1/2	62	regelmässig



In einigen weiteren Versuchen benutzte ich das Mittel, das den Alternans in jedem Fall zu erzeugen vermag, die Glyoxylsäure. Diese Wirkung wurde von ADLER (39) zuerst erkannt. Seitdem wurde die Glyoxylsäure von vielen Forschern, wie HERING (40), STARKENSTEIN (41) MAGNUS u. ALSLEBEN (42), OFFENBACHER (43) zur experimentellen Hervorrufung des Alternans angewendet.

Zu meinen Versuchen bediente ich mich eines mir von der Firma KINZELBERGER u. Co. Prag freundlich zur Verfügung gestellten Präparates. Nach Neutralisation mit NaOH verdünnte ich mit LOCKE-Lösung und injizierte 10 ccm einer 0,02 bis 0,1 % Lösung. Nach 1-2 Minuten trat der Alternans auf, um nach wenigen Minuten einer allgemeinen Verschlechterung der Herzaktion mit den verschiedensten Arhythmien Platz zu machen. Circa 15 bis 20 Minuten nach der Darreichung kam der Alternans wieder, um konstant zu bleiben. Er wurde auch hier durch Aetherinjektionen für kürzere oder längere Zeit beseitigt. In Versuch LXIX trat vor dem Alternans Kammersystolenausfall auf, der ca. 12 Min. anhielt; eine Erscheinung, die HERING (44) nicht bei Glyoxylsäure, wohl aber durch Digitalinkörper gemeinsam mit Alternans auftreten sah.

(39) ADLER. Wirkung d. Glyoxylsäure auf den Tierkörper. *Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie,* 1907. Bd. 56.

(40) HERING. Experimentelle Studien an Säugetieren über das Ekg. *Pflügers Arch.*, Bd. 127, 1909, und *Zeitschr. f. experimentelle Pathologie und Therapie*. 1909. Bd. 7.

(41) KAHN u. STARKENSTEIN. Die Störungen der Herztätigkeit durch Glyoxylsäure. *Pflügers Arch.* Bd. 133, 1910 u. STARKENSTEIN *Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie,* 1907. Bd. 4.

(42) MAGNUS u. ALSLEBEN. Ueber den Herzalternans. *Dieselbe Zeitschr.* 1911. Bd. 9.

43 OFFENBACHER. Experimentelle Beitr. z. verstärkten Vorhofstätigkeit bei geschwächten Herzen. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1914. Bd. 76.

44 HERING. Erklärung des Herz Alternans und seine Beziehungen zu extrakardialen Herznerven. *Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.*, 1912. Bd. 10.

Versuch LXVIII.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Rhythmus
10,23	Locke	11	44	regelmässig
10,35	Inj. Glyoxylsäure 0,1 % 10 ccm			
10,36	"	5	44	"
10,37	"	12 : 9	42	Alternans
10,40	"	ca 9	36	unregelmässig
10,47	"	ca 3	11	"
10,48	Inj. Aether 0,1 % 10 ccm			
10,49	"	1 1/2	12	"
10,59	"	4	38	regelmässig
11,10	"	4	36	"

Versuch LXIX.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Rhythmus
2,55	Locke	11	62	regelmässig
3,02	Inj. Glyoxylsäure 0,05 % 10 ccm			
3,03	"	2	62	"
3,05	"	4	64	"
3,07	"	ca 12	12	unregelmässig
3,15	"	ca 6	24	Kammersystolenausfall
3,22	"	11 : 7	48	Alternans
3,42	"	10 : 6	46	"
3,43	Inj. Aether 0,1 % 10 ccm			
3,44	"	2	46	regelmässig
3,46	"	6	46	"
3,48	"	11 : 8	40	Alternans
3,49	Inj. Glyoxylsäure 0,05 % 10 ccm			
3,51	"	7 : 4	22	"
3,57	"	7 : 4	24	"
3,59	Inj. Aether 0,3 % 10 ccm			
4,02	"	3	18	regelmässig
4,10	"	4 1/2	18	"

Versuch LXX.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz	Rhythmus
10,10	Locke	13 ¹/₂	54	regelmässig
10,18	Inj Glyoxyls 0,02 °/₀ 10 ccm			
10,20	"	4	48	"
10,22	"	10 : 8	48	Alternans
10,32	"	ca 4	24	unregelmässig
10,38	"	6	48	regelmässig
10,48	Inj Glyoxyls. 0,04 °/₀ 10 ccm			
10,50	"	0	0	
10,54	"	4 : 2	20	Alternans
10,58	Inj. Aether 0,1 °/₀ 10 ccm			
11,00	"	1 ¹/₂	16	regelmässig
11,04	"	2	16	"

6. — *Wirkung auf das mit Muscarin und Pilocarpin vergiftete Herz.*

Bei Eintritt einer deutlichen Vergiftung durch Muscarin und Pilocarpin, die sich entweder in Stillstand oder in starker chrono- und inotroper Wirkung äusserte, sah ich nach Injektion von 5 ccm 1 und 2 °/₀ Alkohols (= 0,05-0,1 g) und 0,05-0,1 °/₀ Aether (= 0,001-0,005 g) eine vollkommene Erholung stattfinden, die trotz des dauernden Durchflusses giftiger Lösung lange anhielt Locke Injektionen hatten diesen günstigen Einfluss nie, nur einmal trat eine ganz vorübergehende Verstärkung der Kontraktionen auf. Durchlauf von 0,05 °/₀ Alkohol und 0,01 % Aether wirkten auch kräftigend auf Höhe und Frequenz des Herzschlags, jedoch nie so vollkommen wie die Injektionen. Eine Erklärung hierfür ist vielleicht in der geringen Concentration zu suchen. Aber da bei den Injektionen schon die Herzschädigung durch Alkohol und Aether, wenn auch hier nur vorübergehend hervortrat, vermied ich grössere Dosen auf die Dauer.

Versuch LXXI.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
10,10	Lockedurchfluss	17	92
10,20	"	17 1/2 : 12 Alternans	90
10,27	Muscarin 0,0025 % durchfluss		
10,29	"	Stillstand	
10,31	Alkohol 1 % Injection 5 ccm		
10,34	"	12 : 4 Alternans	54
10,45	"	ca 6 unregelmässig	36
10,46	Alkohol 1 % Inject. 5 ccm		
10,47	"	1	48
10,50	"	14 : 9 Alternans	78
10,58	"	7 unregelmässig	48
11,10	"	4 "	50
11,12	Locke injection 5 ccm		
11,14	"	5 "	60
11,15	"	4 "	60
11,18	Aether 0,01 % Inj. 5 ccm		
11,19	"	8 : 5 1/2 Alternans	52
11,30	"	8 : 3 "	50
11,31	Lockedurchfluss		
11,40	"	3	56
11,54	"	3	54

Curve zu Versuch LXXI siehe Tafel I. 1.

Versuch LXXII.

Zeit	Nähr-bezw. Giftlösung	Hebelausschlag	Frequenz
9,05	Locke	21	98
9,22	"	12	76
9,23	Pilocarpin 0,015 %		
9,24	"	8	56
9,34	"	12	64
9,35	Aether 0,01 % + Pilocarpin		
9,40	"	10	48
9,42	Locke		
9,58	"	13 : 11 Alternans	60
10,00	Pilocarpin 0,025 %		
10,02	"	10 : 8 Alternans	44
10,18	Aether 0,05 %		
10,19	"	6	44
10,25	Pilocarpin 0,025 %		
10,28	"	7 : 6 Alternans	42
10,30	Locke		
10,35	"	9 : 6 Alternans	44

Versuch LXXIII.

Zeit	Nähr-bezw. Giftlösung	Hebelausschlag	Frequenz
2,10	Locke	13	63
2,30	"	8	52
2.31	Pilocarpin 0,02 %		
2,37	"	5	12
2.38	Aether 0.02 % + Pilocarpin		
2.42	"	4	32
2.44	Pilocarpin 0.02 %		
2,48	"	5	30
2,50	Locke		
3.00	"	5 1/2	38
3.02	Pilocarpin 0.04 %		
3,10	"	5	38
3,12	Aether 0.05 % + Pilocarpin		
3,15	"	2 1/2	32
3,18	Locke		
3.30	"	5	40
3.31	Pilocarpin 0.1 %		
3.40	"	4 1/2	37
3.41	Aether 0,01 % + Pilocarpin		
3.43	"	3 1/2	36

Versuch LXXIV.

Zeit	Nähr-bezw. Giftlösung	Hebelausschlag	Frequenz
9,40	Locke	10	84
10,00	"	17	80
10,01	Muscarin 0,001 %		
10,03	"	19	82
10,07	Locke		
10,12	"	16	74
10,13	Muscarin 0,01 %		
10,21	"	7	22
10,22	Aether Inj. 0,1 % 5 ccm		
10,23	"	11 1/2	50
10,25	"	15	56
10,26	Locke		
10,40	"	12	58
10,41	Muscarin 0,01 %		
10,48	"	5	18
10,49	Aether 0,01 % Durchlauf		
10,52	"	6	22
10,53	Aether Inj 1 % 5 ccm	2 1/2	38
11,00	"	8	50
11,09	Locke		
11,12	"	8	50
11,17	Muscarin 0,01 %		
11,22	"	5	26
11,23	Aether 0,01 % durchlauf		
11,26	"	6	36
11,30	Pilocarpin 0,02 %		
11,31	"	7	45
11,35	"	3	19
11,36	Locke Injection 5 ccm		
11,39	"	3	19
41,42	Aether Inject. 1 % 5 ccm		
11,43	"	3/4	18
11,50	"	5 1/4	27
11,54	"	4	17
11,55	Locke Inj. 5 ccm		
12,03	"	4	15

Curve zu Versuch LXXIV siehe Tafel II.

Versuch LXXV.

Zeit	Nähr-bezw. Giftlösung	Hebelausschlag	Frequenz
2,55	Locke	16	90
3,20	"	12	86
3,21	Muscarin 0,025 %		
3,24	"	4 1/2	24
3,26	Aether 0,5 % + Muscarin		
3,28	"	5	54
3,29	Locke		
3,50	"	8	78
3,51	Muscarin 0,001 %		
4,05	"	5	40
4,06	Aether 0,01 % + Muscarin		
4,10	"	7	66
4,12	Muscarin 0,001 %		
4,15	"	3	28
4,16	Locke		
4,20	"	8	76

Versuch LXXVI.

Zeit	Nähr-bezw Giftlösung	Hebelausschlag	Frequenz	Durchflussmenge
10,35	Locke	25	140	8 1/2
11.00	"	10	120	8
11.01	Aether 0,01 %			
11,05	"	9	82	9
11.12	"	3	38	6 1/2
11,15	Locke			
11,20	"	10	84	5 1/2
11,40	"	8	80	5 1/2
11,41	Pilocarpin 0 02 %			
11,43	"	2 1/4	28	8 1/2
12.21	"	2 1/2	14	8
12,22	Aether 0.1 % Inj. 5 ccm			
12,25	"	5	32	8
12 30	Locke			
12.40	"	5 1/2	50	0
12.41	Pilocarpin 0,02 %			
12 50	"	4	14	8
12,53	Aether Inj 0,1 % 5 ccm			
12.55	"	5	26	8
12.58	Locke			
1.10	"	5	48	5 1/2

Die Wirkung des Aethers auf das mit Muscarin vergiftete Froschherz erwies sich als verschieden von der am Säugetier beobachteten. Meine Untersuchungen wurden am STRAUB'schen Apparat mit Durchlauf der Flüssigkeiten, wie S. 491 beschrieben wurde, vorgenommen. Ein Stillstand durch Muscarin wurde durch Alkohol oder Aether nicht aufgehoben. Die negativ ino- und chronotropen Wirkungen wurden durch kleine Aethergaben nicht beeinflusst, dagegen wirkten kurzdauernde ähnlich einer Injektion erfolgende Verabreichungen grosser Dosen auf die Kraft der Contractionen sehr günstig ein. Die Frequenz aber wurde nicht erhöht im Gegensatz zum Säugetierherzen. Ausserdem erkannte ich, dass der Aether bei diesen Muscarin vergifteten Herzen bei weitem nicht so schädlich war als sonst : eine 2-3 % Lösung ergab keinen Stillstand. Es scheint also ein Antagonismus zwischen den beiden Substanzen zu bestehen.

Versuch LXXVII.

Zeit	Nähr-bezw. Giftlösung	Hebelausschlag	Frequenz
10,48	Ringerdurchlauf	15	22
10,49	Muscarin 0,01 % durchlauf		
10,53	"	diastol. Stillstand	
10,54	Aether 1 % + Muscarindurchlauf		
11,00	"	diastol. Stillstand	
11,02	Ringerdurchlauf		
11,12	"	11	19
11,15	Muscarin 0,003 % + Aether 0,5 %		
11,34	"	systolischer Stillstand	

Versuch LXXVIII.

Zeit	Nähr-bezw. Giftlösung	Hebelausschlag	Frequenz
9,35	Ringerdurchfluss	20	24
9,50	Muscarin 0,003 % durchfluss		
9,51	"	diastol. Stillstand	
9,53	Inject. Aether 1 % 5 ccm		
9,55	"	diastol. Stillstand	
9,56	Ringerdurchfluss		
10,15	"	20	18
10,16	Muscarin 0,001 % durchfluss		
10,22	"	diastol. Stillstand	
10,24	Inj. Aether 0,5 % 5 ccm		
10,26	"	diastol. Stillstand	
10,27	Ringerdurchfluss		
10,47	"	22	17
10,48	Muscarin 0,0003 % durchfluss		
10,52	"	10	14
10,55	Inj. Aether 0,5 % ca./5 ccm		
10,57	"	7	14
11,02	"	10	14
11,03	Inj. Aether 0,5 % ca./5 ccm		
11,04	"	6	13
11,06	Inj. Aether 3 % ca./5 ccm		
11,07	"	5	12.
11,20	"	14	14
11,36	"	17	9
11,37	Ringerdurchfluss		
11,39	"	21	12
11,40	Muscarin 0,001 % durchfluss		
11,42	"	9	16
11,46	Inj. Aether 3 % ca./5 ccm		
11,48	"	7	9
11,58	"	14	10
12,10	"	9	10
12,11	Ringerdurchfluss		
12,13	"	21	18

Curve zu Versuch LXXVIII siehe Tafel III.

Versuch LXXIX.

Zeit	Nährflüssigkeit	Hebelausschlag	Frequenz
2,58	Ringerdurchfluss	22	23
3,12	"	19	24
3,13	Muscarin 0,0125 °/₀ durchfluss		
3,16	"	13	19
3,17	Alkohol 0,1 °/₀ + Muscarindurchfluss		
3,24	"	12	18
3,25	Ringerdurchfluss		
3,35	"	15	18
3,36	Muscarin 0,025 °/₀ durchfluss		
3,38	"	8	16
3,39	Alkohol 0,2 + Muscarindurchfluss		
3,45	"	2	14
3,46	Ringerdurchfluss		
3,58	"	15	20
4,00	Muscarin 0,025 °/₀ durchfluss		
4,04	"	6	18
4,05	Ringerdurchfluss		
4,15	"	15	20
4,16	Alkohol 0,2 °/₀ + Musc. 0,025 °/₀ durchfluss		
4,20	"	5	18
4,21	Ringerdurchfluss		
4,30	"	15	22

Einige Versuche, die ich am ganzen Tier anstellte, um die Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit des Nervus Vagus durch Aether oder Alkohol nachzuweisen, blieben ohne Erfolg.

Diese letztere Tatsache machte mich in der Anschauung schwankend, dass die Wirkung des Alkohols und Aethers auf das mit Muscarin vergiftete Herz in einer Vaguslähmung bestände und zwar durch die narkotischen Eigenschaften der Substanzen. Deshalb suchte ich zu ermitteln, ob nicht doch in einer Erregung der motorischen Apparate ähnlich wie bei Campher eine Erklärung zu finden wäre. Da der Vagus auf die automatisch schlagende Kammer nach KAHN (45) ERLANGER (46), ROTHBERGER und WINTERBERG (47), WENCKEBACH (48),

(45) KAHN. Elektrokardiogrammstudie. *Pflügers Arch.*, 1911. Bd. 140.
(46) ERLANGER. Ueber den Grad der Vaguswirkung auf die Kammern des Hundeherzens. *Pflügers Arch.*, 1909. Bd. 127.
(47) ROTHBERGER und WINTERBERG. Ueber scheinbare Vaguslähmung bei Muscarin, Physostigmin und anderen Giften, sowie bei intrakardialer Drucksteigerung. *Pfügers Arch.*, 1910. Bd. 132.
(48) WENCKEBACH. Die Unregelmässigkeit d. Herztätigkeit u. ihre klin. Bedeutung. Leipzig u. Berlin, 1914.

ohne Einfluss sein soll, so schienen mir Untersuchungen am blockierten Herzen als eine einwandfreie Methode, um einen Einblick in die erregende Wirkung des Aethers auf den Herzmuskel zu gewinnen.

7. — *Wirkung bei Herzblock.*

Zur Erreichung des Herzblocks standen mir drei Methoden früherer Forscher zur Verfügung, nämlich HERING's ([49]) Durchschneidung des HISS'schen Bündels, ERLANGER's Quetschung desselben mittels Klammer und ROTHBERGER's Ausschaltung der normalen Ursprungsreize durch konstante Vagusreizung. Nur die beiden letzten Methoden wurden bis jetzt zu pharmakologischen Untersuchungen angewendet: letztere durch ROTHBERGER und WINTERBERG bei Chlorbaryum und Calcium ([50]) und Strophantin ([51]) die ERLANGER'sche Klammer ([52]) durch EGMOND ([53]) neuerdings bei den gleichen Substanzen und auch bei Coffein, Suprarenin, Atropin und Campher. Uebereinstimmend wurde ausser bei Atropin eine Erregung der tertiären Reizbildungscentren gefunden, häufig bis zu tachykardischen Anfällen führend.

Ich wählte zu meinen Versuchen auch die ERLANGER'sche Klammer. Wegen der Art und Weise der Einführung richtete ich mich genau nach ERLANGERS Angaben. Eine Erregung der motorischen Apparate konnte weder durch Alkohol noch durch Aether nachgewiesen werden.

([49]) HERING. Ueber die Erregungsleitung zwischen Vorkammer und Kammer des Säugetierherzens. *Pflügers Arch.*, 1905. Bd. 107, und: Nachweis, dass d. Hiss'sche Uebergangsbündel Vorhof u. Kammer d. Säugetierherzens funktionell verbindet. II. Mitt. *Pflügers Arch.*, 1905. Bd. 108.

([50]) ROTHBERGER und WINTERBERG. Ueber die experimentelle Erzeugung extrasystolischer ventriculärer Tachycardie durch Acceleransreizung. *Pflügers Arch.*, 1911. Bd. 142.

([51]) Dieselben. Ueber d. Einfluss v. Strophantin auf die Reizbildung der automatischen Zentren des Herzens. *Pflügers Arch.*, 1913, 150.

([52]) ERLANGER. Vorläufige Mitteilungen über die Physiologie d. Herzblocks in Säugetieren. *Centralbl. f. Physiol.*, 1905. Bd. 19.

([53]) VAN EGMOND. Die Wirkungen einiger Arzneimittel bei vollständigem Herzblock. *Pflügers Arch.* Oktober, 1913. Bd. 154.

Versuch LXXX.

Zeit	Nährflüssigkeit	Frequenz des Vorhofs	Frequenz des Ventrikels	Grösse d. Hebelausschlags d. automat. Ventrikelkontraktionen	Bemerkungen
10,40	Locke	ca 120	ca 120	20 mm	
10,43	"				Anlegen der Klammer
10,48	"	42	0	0	
10,52	Aether Inject 0,1 %				
10,55	"	28	0	0	
11,00	"	38	0	0	
11,05	Alkohol Inject. 1 %				
11,08	"	24	0	0	
11,12	"	36	0	0	
11,15	"				Lösen der Klammer
11,20	"	58	58	11	
11,22	"				Schliessen der Klammer
11,28	"	24	4	6	
11,32	"	24	4	6	
11,35	Alkohol Inject 1 %				
11,38	"	18	2	3	
11,42	"	22	4	5	
11,45	Aether Inj. 0,5 %				
11,48	"	12	1	4	
11,50	"	10	0	0	

Versuch LXXXI.

Zeit	Nährflüssigkeit	Frequenz der Vorhofs	Frequenz der Ventrikels	Grösse d. Hebelausschlags d. Ventrikelskontraktionen	Durchfluss	Bemerkungen
9.55	Locke	84	84	18	8 ccm	Anlegen der Klammer
10,00	"					
10,10	"	52	0	0	3 1/2	
10 12	Alkohol Inj. 0,1 %					
10,14	"	48	0	0	4 1/2	
10,18	"	48	0	0	3 1/2	
10,20	Alkohol Inj. 1 %					
10,23	"	38	0	0	4 3/4	
10,29	"	45	0	0	3 1/4	
10 32	Muscarin Inj. 0,01 %					
10,35	"	26	0	0		
10,37	Alkohol Inj. 1 %					
10,40	"	16	0	0		
10,42	"	18	0	0		
10,50	"	30	0	0		
10,52	"					Lösen der Klammer
10,58	"	36	0	0		
11,10	"	34	0	0		
11,12	Alkohol Inj. 0,1 %					
11,14	"	30	0	0		
11,18	Alkohol Inj. 1 %					
11,20	"	22	0	0		
11,23	Aether Inj. 0,1 %					
11,26	"	36	36	7		
11,35	"	32	32	7		
11,38	"					Schliessen der Klammer
11,44	"	24	0	0		
11,45	Aether Inj. 0,1 %					
11,48		16	0	0		

Besprechung der am Säugetierherzen gewonnenen Resultate.

Während am Froschherzen Aether und Alkohol in kleinen Gaben eine deutliche *Förderung der Herzleistung* bewirkten, war am normalen Warmblüterherzen *niemals* eine solche *zu konstatieren*. Zumal die glänzenden Erfolge DIXONS mit dextroseloser Nährflüssigkeit blieben bei mir ohne Bestätigung. Auch am absterbenden flimmernden und durch Druckveränderungen *geschwächten Herz* war nur eine *Verschlechterung* der Herzaktion durch *Alkohol und Aether* bei geringsten Concentrationen zu bemerken Dagegen trat bei *höheren*, zuerst die Herzkraft vermindernden *Dosen als Nachwirkung* eine sehr *starke Vermehrung der Contractionshöhe auf*. Auch fand ich, dass wie beim Kalt- so auch beim Warmblüter die verschiedensten *Arhythmien beseitigt* und das durch *Muscarin und Pilocarpin geschädigte Herz* wieder bei Darreichung eines der beiden Narkotika *zu normaler kräftiger Tätigkeit gebracht* wird. Diese letzteren Tatsachen sprechen gegen die Annahme, dass die Wirkung von Alkohol und Aether in einer Excitation der Herzmuskulatur bestände, zumal da weder eine homo-, noch heterotope Auslösung oder Verstärkung automatischer Contractionen beim Säugetier nachzuweisen war. Eine Erklärung der gefundenen positiven Resultate würde sich in einer lähmenden Wirkung auf den Vagus geben lassen. Denn, wenn auch die Einwirkung des Vagus auf die Herzunregelmässigkeiten im einzelnen heute noch nicht klargelegt ist, so besteht kein Zweifel, dass eine solche existiert ([54]). Nicht nur im Tierexperiment lassen sich durch Vagusreizung verschiedene Arhythmien, auch der Alternans ([55]) erzeugen, sondern auch am Krankenbett findet sich häufig Gelegenheit, das Auftreten von Irregularität bei Bradykardie zu beobachten ([56]). Und seitdem man den CZERMAK'schen Vagusdruckversuch anwendet, liessen sich neben den negativ chrono-, ino- und dromotropen auch mannigfachste Rhythmusstörungen hervorbringen ([57]). So konnte HERING ([58]) auch einmal Alternans auf diese Weise erzeugen. Meine Versuche führen also zu dem

---

([54]) HERING. *Verhandlungen der pathologischen Gesellschaft Erlangen*, 1910 und RITCHIE. *Quarterly journal of int. med.*, 1912. Bd. 6.

([55]) HERING. Ueber Verstärkung des Alternans der automatisch schlagenden Kammer durch Vagusreizung. *Zeitschr. f. experiment. Path. u. Ther.*, 1912. Bd. 10.

([56]) Vergl. KREHL: Pathologische Physiologie. Leipzig, 1912.

([57]) v. HOESSLIN. Beobachtungen über d. Einfluss des Vagus auf das menschliche Herz. *Deutsch. Arch. f. klinische Med.*, 1914. Bd. 113.

([58]) HERING. Erklärungen des Herzalternans und seine Beziehungen zu d. extrakardialen Herznerven. *Zeitschr. f. experiment. Pathologie u. Therapie*, 1912. Band 10.

Resultat, dass die therapeutischen Erfolge des Alkohols und Aethers beim Menschen nicht in einer erregenden Wirkung kleiner Mengen auf den Herzmuskel zu suchen sind, sowie es besonders seit den DIXON'schen Ergebnissen allgemein angenommen wird (vgl. MEYER und GOTTLIEB), sondern eher in einer spezifischen Wirkung auf gewisse Herzstörungen zu sehen ist, für welche ein lähmender Einfluss auf den Vagus als Erklärung in Betracht zu ziehen wäre.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

1) Am normalen Froschherzen, das am WILLIAM'schen und STRAUB'schen Apparat untersucht wurde, zeigte sich nach kleinen Gaben Aether (0,05-0,1 %) und Alkohol (0,1 %) eine Erhöhung der Contractionsgrösse und der ausgeworfenen Flüssigkeit, während die Frequenz nicht beeinflusst wurde.

2) Grössere Dosen Aether (von 0,5 % an) schädigten die Contraktionshöhe und Frequenz. Es vermehrte aber die nachfolgende RINGER-Lösung die Pulsgrösse über das ursprüngliche Mass hinaus in vielen Fällen. Es fand eine Gewöhnung an stärkere Dosen statt.

3) Am absterbenden und geschwächten Herzen liess sich nur eine Schädigung selbst durch kleinste Dosen von Alkohol und Aether bemerken.

4) Die Arhythmien des Froschherzens wurden aufgehoben.

5) Das normale Säugetierherz liess nie eine Besserung der Herzleistung durch Aether und Alkohol am LANGENDORFF'schen Apparat erkennen. Kleine Gaben (Aether bis 0,01 % und Alkohol bis 0,3 %) waren meist unwirksam, grössere verminderten die Frequenz und Kontraktionsgrösse und zwar trotz des stärkeren Durchflusses durch die Coronargefässe, den sie bewirkten.

Nach Fortlassen der Dextrose schienen die Herzen eher noch empfindlicher geworden zu sein.

6) Auf das absterbende, das flimmernde und das durch Druckveränderung geschwächte Herz reagierte der Aether und Alkohol auch noch stärker schädigend als am normalen Herzen.

7) Am erstickten Herzen wurden unter 3 Fällen einmal ein positives Resultat erzielt.

8) Alle Arhythmieformen, unter ihnen auch der Alternans, wurden durch Alkohol und Aether beseitigt.

9) Die Muscarin- und Pilocarpinvergiftung am Warmblüter wurde durch kleine Dosen Alkohol und Aether bei längerer Einwirkung gebessert, durch grosse, kurzdauernde Gaben aufgehoben.

Am Kaltblüter bewirkten Injektionen grosser Dosen eine Ver-

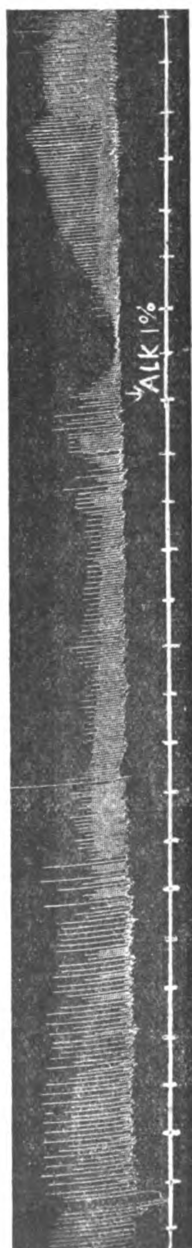
stärkung der Systolen und Vergrösserung der Kontraktionen über das ursprüngliche Mass hinaus, während die Frequenz nicht beeinflusst wurde.

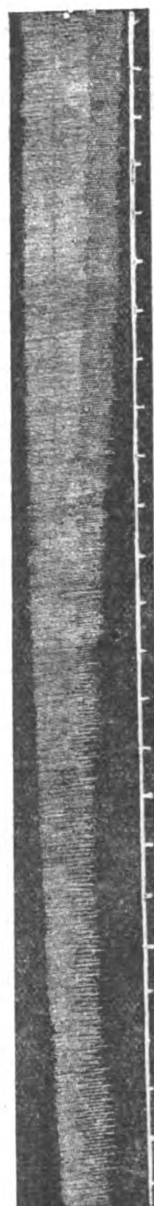
10) Auf den Herzblock waren Aether und Alkohol ohne Einfluss.

Herrn Professor Dr. von Tappeiner und Herrn Dr. Haffner, Assistenten des Instituts, spreche ich für ihr reges Interesse und für viele wertvolle Ratschläge meinen herzlichsten Dank aus.

TAFEL I



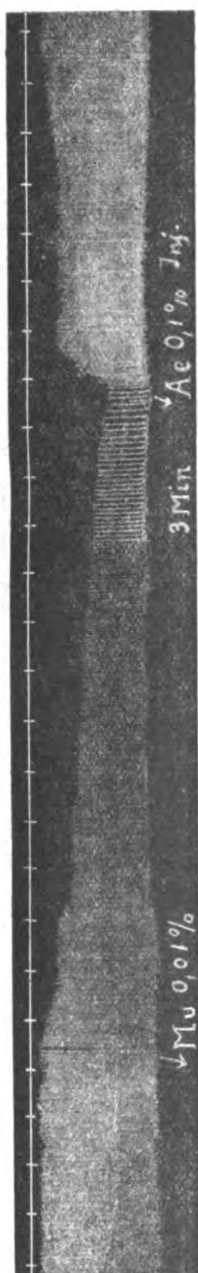




Curve zu Versuch LXXI.

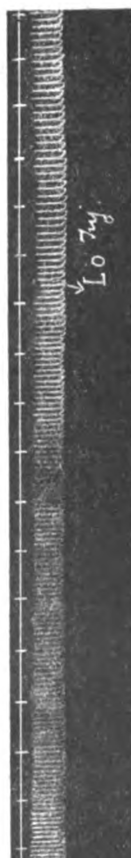
10 27 h — 11,02 h.

TAFEL II.









Curve zu Versuch LXXIV. 11,30 h — 12,00 h

TAFEL III.









Curve zu Versuch LXXVIII 10,14 h. – 11,39 h

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN.

Ueber die Wirkung des Atropins auf den Skelettmuskel.

VON

Dr FELIX HAFFNER.

Eine Versorgung der quergestreiften Skelettmuskulatur durch autonome Verven ist anatomisch nicht nachgewiesen. Einige autonomotrope Pharmaka zeigen jedoch am Skelettmuskel Wirkungen, die ganz entsprechend sind ihrer typischen Wirkungsweise auf die autonomen Nervenendigungen anderer Organe. Es ist deshalb die Frage erhoben worden, ob auf Grund dieser pharmakologischen Reaktion, die an anderen Organen erkannt wurde, auch für gewisse Funktionen des Skelettmuskels eine Abhängigkeit vom autonomen System anzunehmen ist.

Von den *autonomen Erregern* zeigt vor allem *Physostignim* auch am Skelettmuskel erregende beziehungsweise erregbarkeitssteigernde Wirkungen. Hierher gehört in erster Linie seine Aufhebung der Curarelähmung (PAL (1) ROTHBERGER (2)). Auch am *normalen* Muskel des Frosches wird die Erregbarkeit gesteigert (HARNACK und WITKOWSKI (3), KOBERT (4)) Endlich werden auch direkt Erregungen des Muskels in Form fibrillärer Zuckungen ausgelöst, beim Warmblüter sehr ausgeprägt (*), am Frosch dagegen nur angedeutet (HARNACK und WITKOWSKI (7) Von andern autonom erregenden Substanzen hebt auch *Cholin* die Curarewirking auf (PAL (8), ABDERHALDEN und MULLER (9)); andererseits hat bekanntlich *Cholin*, ebenso wie *Muskarin*, auf Grund ihrer Eigenschaft als quaterne Basen, typische Curarewirkung. *Pilocarpin* hebt die Curarelähmung nicht auf (ROTHBERGER (10)); es soll ebenfalls selbst Curarewirkung besitzen (COPPOLA (11)).

Das *autonom lähmende Atropin* hebt andererseits, wie *Rothberger* (12) festgestellt hat, die durch Physostigmin erzeugten fibrillären Zuckungen auf. Es besteht also hier derselbe Antagonismus, der für autonome

(*) Litteratur bei HARNACK u. WITKOWSKI (5) u. bei ROTHBERGER (6).

Nervenenden charakteristisch ist. Auf diese Tatsache hin hat deshalb H. MEYER (13) die Vermutung ausgesprochen, dass die bei den Physostigminzuckungen beteiligten Endapparate autonomer Natur sein möchten. Die Analogie geht übrigens noch weiter Auch die Erregbarkeit des unvergifteten Skelettmuskels wird durch Atropin herabgesetzt. Schon VON BEZOLD u. BLOEBAUM (14 berichteten im Jahr 1867, dass Atropin, Fröschen injicirt, die Erregbarkeit der Skelettmuskel vom Nerven aus herabsetzt, die der Muskelsubstanz selbst fast ungeändert lässt; eine vollständige Lähmung gelang zwar nur in *einem* Fall. Nach KÖHLERS Handbuch (15) (1867) wurde auf Grund dieser Beobachtung VON BOTKIN (16) das Atropin dem Curare an die Seite gestellt. In der neueren Litteratur ist diese Eigenschaft des Atropins fast vergessen worden. KUNKEL (16) vermutet zwar auf Grund des allgemeinen Atropinvergiftungsbildes bei Tieren und Menschen eine peripher bedingte Hemmung der Muskeltätigkeit, und SANTESSON (17) zählt Atropin unter den Stoffen mit Curarewirkung auf. Aber erst neuerdings hat CUSHNY (18) beim Vergleich der verschiedenen Wirkungen von L- und R-Hyoscyamin und ihrer racemischen Form, des Atropins neben ihrer Wirkung auf autonome Erfolgsorgane und auf das Zentralnervensystem auch die Skelettmuskellähmende Wirkung untersucht. Bei Injection von Fröschen mit hohen Dosen dieser Alkaloide bestand sie in der Hauptsache in einer auffallenden Trägheit des Frosches und in einer ausserordentlich leichten Ermüdbarkeit, wie sie auch für kleine, zur kompletten Lähmung nicht ausreichenden Curaredosen typisch ist. Vollkommene Unerregbarkeit (fur electrische Reizung des Ischiadicus) trat jedoch (wie bei VON BEZOLD u. BLOEBAUM) nur in *seltenen* Fällen ein. Die direkte Erregbarkeit fand CUSHNY abenfalls nicht gestört.

Beim Vergleich der einzelnen Alkaloide fand er nun, dass die Herabsetzung der motorischen Erregbarkeit durch das aus gleichen Teilen L- u. R.-Hyoscyamin bestehende Atropin gerade so intensiv ist, wie durch L-Hyoscyamin allein, die Lähmung verschiedener autonomer Nervenenden dagegen durch Atropin 12 × schwächer ist als die durch L-Hyoscyamin.

Daraus schloss er, dass die Wirkung auf den motorischen Nerv bei L-und R-Hyoscyamin ungefähr gleich stark, die Wirkung auf autonome Nerven dagegen bei L-Hyoscyamin viel stärker sei als bei R-Hyoscyamin. Er bestätigte dies überzeugend durch Vergleich von L- und R-Hyoscyamin, wobei er zeigen konnte, *dass die sehr starke autonome Wirksamkeit des L-Hyoscyamin dem R-Hyoscyamin nur in ganz geringem Grade zukommt, während die motorische Nervenendwirkung sich bei beiden ungefähr gleich stark, bei R-Hyoscyamin eher etwas stärker erwies.*

Dieses divergente Verhalten der Muskelwirkung und der autonomen Wirkung des Hyoscyamins bei der Änderung seiner Configuration dürfte es von vornherein sehr unwahrscheinlich machen, dass die Muskellähmung durch Beteiligung autonomer Nervenenden zu Stande komme. Immerhin schien es von Interesse, die als Curarewirkung beschriebene Beeinflussung des Froschmuskels durch Atropin nochmals einer Prüfung zu unterziehen, das es, wie schon hervorgehoben, in den bisher bekannten Versuchen nur in einzelnen Fällen gelungen ist, durch Atropin eine vollständige Lähmung zu erzielen

A. — Atropinwirkung bei Durchströmung der hintern Extremitäten.

1. Beeinflussung der indirekten Muskelerregbarkeit.

Die Versuche wurden im Sommer 1912 an frisch gefangenen Esculenten gemacht. Einige orientirende Versuche mit Atropinvergiftung des ganzen Frosches führten zu keiner vollständigen Lähmung. Im übrigen stimmte das Vergiftungsbild in allen Einzelheiten mit den aus führlich beschriebenen Beobachtungen CUSHNYS überein. Es erschien deshalb nötig, das Atropin auf den Muskel und seinen motorischen Nerv möglichst isolirt und in bestimbarer Konzentration zur Wirkung zu bringen. Am geeignetsten erwies sich dazu die Durchspülung der hintern Extremitäten in der Anordnung von LÄWEN-TRENDELENBURG.

Die Atropinlösung (Atropinum sulfuricum in Ringerlösung) wurde durch ein an der Einflussokanüle angeschlossenes T-Rohr injizirt. Zur Prüfung der Muskelerregbarkeit war der gesamte rechte oder linke Plexus lumbalis vorsichtig in eine Ludwigsche Electrode eingelegt, und diese mit der secundären Rolle einer Schitteninduktionsapparates verbunden.

Als vergleichbares Mass der Erregbarkeit wurde der grösste Rollenabstand angenommen, bei dem gerade noch eine tetanische Muskelkontraktion ausgelöst wurde. Einfache Muskelzuckungen blieben für die Beurteilung der fortschreitenden Erregbarkeitsabnahme ausser Betracht; eine vollständige Unerregbarkeit wurde jedoch erst dann angenommen, wenn bei Rollenabstand Null d. h. bei übereinander geschobenen Rollen jedes Zeichen einer Muskelerregung verschwunden war.

1. TABELLE (1)

Erregbarkeit	vor Inj.	nach Injection 5′	10′	15′	20′	30′	40′	50′	60′	90′
bei Injection von										
4 ccm 0,5 % Atr.	30 T	10 Z 0 KT	0 KZ 0 KT			3 T			10 T	
" 0,1 % "	25 T	25 Z 0 KT	0 KZ 0 KT	—	—		20 Z 0 KT	3 T		25 T
" 0,05 % "	25 T	25 Z 20 T	20 Z 0 KT	16 Z 0 T	21 Z 0 T	21 Z 7 T	26 Z 21 T		25 T	

Wie die Versuche zeigen, vermag Atropin die Erregbarkeit des Skelettmuskels vom motorischen Nerven aus vollständig aufzuheben. Bei Durchströmung des vergifteten Muskels mit reiner Ringerlösung kehrt seine Erregbarkeit vollkommen zurück.

2. Bestimmung der Grenzkonzentration.

Zur Bestmmung der Grenzkonzentration wurde das Präparat von dem T-Rohr aus längere Zeit mit einer Giftlösung von konstantem Gehalt durchströmt.

2. TABELLE.

Erregbarkeit	vor Durchfl.	nach Beginn der Durchströmung 5′	10′	15′	30′	60′	90′	2h	3h	6h	8h	10h
bei Durchstr. mit												
1 : 1000 Atrop	24 T	16 T	15 Z 0 KT	0 KZ 0 KT								
1 : 2000 "	26 T	19 T	10 Z 0 KT	0 Z 0 KT	0 KZ 0 KT]			16 T	24 T			
1 : 5000 "	26 T			22 T	0 T	12 Z 0 KT	0 KZ 0 KT]					
1 : 10000 "	25 T				15 T	5 Z 0 KT	—	(2) —	(2) —	(2) —]	16 Z 8 T	16 T
1 : 20000 "	30 T			28 T	25 T	—	—	—	—]	30 T		

] Giftdurchströmung abgestellt, Ringerdurchströmung eingeleitet.

---

(1) In den folgenden Protokollen bedeuten die Zahlen den Rollenabstand in cm: T. — Tetanus, Z. — Zuckung, K. Z. — Keine Zuckung, K. T — Kein Tetanus.

(2) Nur bei der *ersten* Reizung tritt eine Zuckung ein, bei wiederholter Reizung war die Erregbarkeit vollstandig erloschen.

Die Grenzkonzentration liegt nach diesen Versuchen ungefähr bei 1 : 10000 Diese Grenze wurde auch bei einer späteren Wiederholung der Versuche bestätigt. Der Vergleich mit den Atropinkonzentrationen, die an anderen Organen zur Lähmung der autonomen Nervenenden genügen, ergibt, dass die Atropinwirkung auf das Skelettmuskelsystem erst bei viel höherer Konzentration in Erscheinung tritt. So geben z. B. HARNACK u. HAFEMANN (19) an, dass bei Durchblutung des Herz-Vaguspräparats vom Frosch eine Atropinlösung von 1 - 2 1/2 Millionen zur Aufhebung der elektrischen Vaguserregbarkeit genügt.

Die Aufhebung der Muskelerregbarkeit wird also erst von einer ca 250 mal höheren Atropinkonzentration bewirkt, wie die des Vagus. Diese Tatsache dürfte neben Cushnys Versuchen für die Unabhängigkeit der muskellähmenden von der autonomlähmenden Eigenschaft des Atropins sprechen. Ob dies auch für die antagonistische Wirkung des Atropins gegenüber den Physostigminzuckungen gilt, für die ja allein H. MEYER autonome Nervenenden als Substrat vermutet hat, lässt sich aus den vorliegenden Untersuchungen, nicht ohne Weiteres entscheiden. Jedenfalls muss auch für den Antagonismus des Atropins gegenüber den Physostigminzuckungen seine *ohne* Vermittlung autonomer Nervenden ausgeübte Muskelwirkung in Betracht gezogen werden, zumal auch die genauere Lokalisation des Physostigminangriffspunktes noch keineswegs sichergestellt sein durfte (siehe darüber bei MAGNUS (20)).

3. Bestimmung des Angriffspunktes

Dass die Lähmung nicht durch Beeinflussung der Nervenstämme zu Stande kommt, haben schon v. BEZOLD und BLOEBAUM gezeigt; sie fanden ferner, ebenso wie CUSHNY die direkte Muskelerregbarkeit kaum verändert und rechneten deshalb das Atropin zu den Stoffen mit Curarewirkung. Dies nachzuprüfen, wurden zur direkten Muskelreizung zwei blanke Nadeln durch die Muskulatur des Oberschenkels gestochen und mit dem Induktionsapparat verbunden.

---

(1) Wurde übrigens nach Eintritt der Lahmung das Praparat ohne Durchstromung sich selbst uberlassen, trat (selbst nach 12 Stunden) nie das geringste Zeichen einer Erholung ein.

3. TABELLE.

Erregbarkeit		Vor Durchstr.	nach Beginn der Durchströmung 15'	30'	1h	2h	3h	4h	6h	
bei Durchstr. mit 1 : 500 Atrop.	indir.	27 T	0 KZ 0 KT		—	—	—	0 Z 0 KT	15 Z 10 T	Giftdurchströmung abgestellt, Ringerdurchströmung eingeleitet.
	direkt	10 T	6 T		—	—	—	6 T	6 T	
1 : 1000 Atrop.	indir.	19 T	0 KT 0 KZ		—	—		20 T		
	direkt	9 T	7 T		—	—		8 T		
1 : 2000 Atrop.	indir.	23 T	3 Z 0 KT	0 KZ 0 KT	—	—		20 T		
	direkt	7 T	7 T	5 T	—	—		5 T		

Es kam auch in diesen Versuchen zu einem raschen Verschwinden der indirekten Erregbarkeit, indess die direkte Erregbarkeit nur ganz wenig abnahm und in keinem einzigen Fall vollständig erlosch, selbst bei stundenlanger Durchleitung einer Atropinlösung 1 : 500. Die geringe Abnahme der direkten Erregbarkeit, die auch bei der Lähmung durch Curare eintritt, kann nicht auf eine unmittelbare Beeinflussung der kontraktilen Substanz durch das Gift bezogen werden *Das Atropin hat also seinen Angriffspunkt an den Nervenendigungen,* wie es auch schon von den citirten Autoren angenommen worden ist.

B. — Atropinwirkung bei Eintauchen des Muskels in die Giftlösung.

Zum Schluss wurde noch die Einwirkung des Atropins von der Aussenfläche des Muskels untersucht, durch Eintauchen des ausgeschnittenen Gastrocnemius in die Giftlösung Die indirekte Erregbarkeit wurde durch elektrische Reizung des mit dem Gastrocnemius präparirten und in feuchter Kammer ausserhalb der Giftlösung befindlichen Ischiadicus, die direkte durch einen den Muskel der ganzen Länge nach durchfliessenden Induktionsstrom geprüft. Um das Präparat zu entgiften, wurde es in haüfig erneuerte eisgekühlte Ringerlösung gelegt und zur Kontrolle der normalen Absterbeerscheinungen gleichaltrige, unvergiftete Muskelpräparate ebenso behandelt.

4. TABELLE.

Erregbarkeit	nach	0′	15′	30′	45′	1h	1½h	2h	2½h	3h	4h	6h
beim in Eintauchen												
1 : 200 Atr.	indir.	33 T	25 T	0 KT								
	direkt	18 T		18 T	5 T	=	0 KT					
1 : 200 Atr.	indir	18 T	=	=	18 Z 0 KT	0 KZ 0 KT						
	direkt	12 T				12 Z 5 T		OT	0 KT 0 KT			
1 : 800 Atr.	indir.	22 T		19 T		=	=	0 KZ 0 KT				
	direkt	12 T						0 T	0 KZ 0 KT			
1 : 1000 Atr.	indir.	21 T		19 T		—		0 Z 0 KT	0 KZ 0 KT			
	direkt	10 T		—					2 Z 0 KT	0 Z 0 KT	0 KZ 0 KT	
1 : 2000 Atr.	indir	29 T		22 T		19 T		=		3 T		8 T
	direkt	11 T		10 T		=		10 T			3 T	=

Auch bei Einwirkung des Atropins von der Muskeloberfläche aus tritt ein volständiges Erlöschen der indirekten Muskelerregbarkeit ein. Die Grenzkonzentration ist hiebei, wohl infolge des mangelhaften Eindringens des Giftes in den Muskel, viel höher, ungefähr 1 : 1000. Wohl ebenfalls infolge des ungünstigeren Austauches *gelang auch nie eine Entgiftung der Praeparate,* selbst nicht durch tagelanges Einlegen in Ringerlösung. *Während die Erregbarkeit vom Nerven aus schon vollständig erloschen war, blieb die direkte Erregbarkeit noch längere Zeit vollständig intakt. Später nahm aber auch die direkte Erregbarkeit ab und das Präparat wurde schliesslich vollkommen unerregbar.* Gleich lange in unvergifteter Ringerlösung, unter sonst gleichen Verhältnissen, gehaltene Kontrollpräparate zeigten keine Abnahme ihrer Erregbarkeit. Es handelt sich also bei dem Verschwinden der direkten Erregbarkeit ebenfalls um eine Wirkung des Atropins. *Diese Wirkung steht jedoch, was die dazu nötige sehr lange Einwirkungsdauer des Giftes beweisen*

dürfte, in keinem Zusammenhang mit der relativ rasch eintretenden Lähmung der motorischen Nervenendigungen; sie beruht wohl auf einem direkten Angriff des Atropins an der kontraktilen Substanz, analog seiner direkten Wirkung auf glatte Muskeln und auf den Herzmuskel, vielleicht infolge einer geringgradigen, allgemeinen Protoplasmagiftigkeit. (Vgl. die Entwicklungshemmung von Seeigeln etc. SOLLMANN (21).

ZUSAMMENFASSUNG.

Bei Injection von Atropin am ganzen Frosch ist eine vollständige Lähmung der Skelettmuskulatur bisher selten beobachtet worden.

Mittels Durchströmung eines Muskelpraeparats mit Atropinringerlösung gelingt es, bei einer Mindestkonzentration von 1 : 10.000, in allen Fällen die Errehbarkeit vom Nerven aus vollständig aufzuheben, bei Durchströmung mit reiner Ringerlösung geht diese Lähmung vollständig zurück; es handelt sich also um einen reversiblen Vorgang.

Auch beim Eintauchen eines Muskels in die Giftlösung tritt eine vollständige Aufhebung der indirekten Erregbarkeit ein; hier jedoch erst bei Konzentration 1 : 1000: bei Einlegen des vergifteten Präparats in reine Ringerlösung tritt keine Erholung ein.

Nach Eintritt der Unerregbarkeit des Muskels vom Nerven aus bleibt bei fortgesetzter Gifteinwirkung seine direkte Erregbarkeit noch lange Zeit intakt; Atropin greift also an den Nervenendigungen an.

Eine Beteiligung autonomer Nervenenden ist hiebei nicht anzunehmen; ausser den Befunden Cushnys spricht gegen eine solche Annahme auch die zur Muskellähmung notwendige relativ hohe Giftkonzentration.

Der in die Giftlösung tauchende Muskel wird schliesslich auch direkt unerregbar; Atropin besitzt also am Skelettmuskel neben einer typischen Nervenendwirkung auch eine direkte Muskelwirkung.

LITTERATUR.

1. PAL, *Centralbl. f. Physiol.* 1900, Bd. 14, p. 255.
2. ROTHBERGER, *Pflüg. Arch.* 1901, Bd. 87, p 117.
3. HARNACK u. WITKOWSRI, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1876, Bd. 5, p. 424
4. KOBERT, *Arch. f. exp Path. u Pharm.* 1882, Bd. 15, p. 78.
5. l. c. 3, p. 431.
6. l. c. 2, p. 139.
7. l. c. 2, p. 430.
8. PAL, *Centralbl f. Physiol.* 1910.
9. ABDERHALDEN u. MÜLLER, *Mediz. Klinik* 1910.
10. ROTHBERGER, *Pflüg. Arch.*, Bd. 92, p. 447.
11. Siehe FRÄNKEL, *Die Arzneimittelsynthese*, p. 455.
12. l. c. 2, p. 159
13. MEYER-GOTTLIEB, *Die experimentelle Pharmakologie*, 2. Aufl. 1911, p. 139.
14. v. BEZOLD u. BLOEBAUM, *Untersuchungen aus dem phys. Laboratorium in Würzburg*, 1867, Heft I, p. 1.
15. KÖHLER, *Handb. der physiol. Therapeutik*, 1876, p. 1005.
16. KUNKEL, *Handbuch der Toxikologie*, 1901, p. 710.
17. SANTESSON, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1895, Bd. 35, p. 25.
18. CUSHNY, *The journal of physiol.* vol. XXX, p. 176.
19. HARNACK u. HAFEMANN, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. 17, p. 167.
20. MAGNUS, *Pflüg. Archiv*, 1908, Bd. 123, p. 99.
21. SOLLMANN, cit. nach KOBERT, *Lehrbuch der Intoxikationen*, 1906, II, S. 1043.

57.





